Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 53 del 3 marzo 2008 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 3 marzo 2008** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00198 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 51

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 21 dicembre 2007.

Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

S O M M A R I O

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 21 dicembre 2007.

Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, pubblicato nel supplemento ordinario n. 130/L alla *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003, recante l'attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione delle Norme di Buona Pratica Clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano;

Visto in particolare, le lettere *a)*, *b)* e *c)* del comma 11 dell'art. 9 del richiamato decreto che prevedono che, con decreto del Ministro della salute, siano stabiliti rispettivamente il modello e il contenuto della domanda di autorizzazione, il modello e il contenuto della proposta di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione dello studio da sottoporre alle Autorità competenti;

Visto in particolare l'art. 8, comma 1, del richiamato decreto che prevede che, con decreto del Ministro della salute, vengano stabiliti il modello e la documentazione necessari per inoltrare la domanda di parere al comitato etico;

Visto il decreto ministeriale 17 dicembre 2004, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 43 del 22 febbraio 2005 recante «Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.»

Tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea nell'ottobre 2005 (ENTR/F2/BL D2003 - Revision 2 Volume 10 Eudralex) sul contenuto della domanda e dei documenti da inviare alle Autorità competenti per la richiesta di autorizzazione di una sperimentazione clinica su un prodotto medicinale per uso umano, la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione dello studio;

Tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea nel febbraio 2006 (ENTR/CT2 - Revision 1 - Volume 10 Eudralex) sul contenuto della domanda e dei documenti da inviare ad un comitato etico per la richiesta di valutazione di uno studio clinico su prodotti medicinali ad uso umano;

Decreta:

Art. 1.

Il modello e il contenuto della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica, il modello e il contenuto della proposta di emendamenti al protocollo sperimentale, la dichiarazione di conclusione o di cessazione della sperimentazione di cui all'art. 9, comma 11 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, da inoltrare all'Autorità competente, devono essere presentati conformemente a quanto viene indicato nell'allegato 1 al presente decreto.

Art. 2.

La domanda di cui all'art. 8, comma 1 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 da inoltrare al comitato etico per ottenerne il relativo parere su una sperimentazione clinica dei medicinali, deve essere presentata conformemente a quanto indicato nell'allegato 2 al presente decreto.

Art. 3.

1. L'Autorità competente di cui all'art. 2, comma 1, lettera *t)*, numero 1 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, può delegare totalmente o parzialmente la valutazione della documentazione di cui all'allegato 1 al presente decreto al comitato etico di riferimento; tuttavia il modulo di domanda debitamente compilato, conformemente all'appendice 5 al presente decreto, deve essere sempre presentato all'Autorità competente.

2. Le modalità operative per l'esecuzione di quanto previsto al comma 1, compresa l'eventuale trasmissione su supporto elettronico, sono stabilite con la delibera dell'Autorità competente di cui al medesimo comma.

Art. 4.

1. Ai fini delle necessità operative dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali, i promotori delle sperimentazioni e le segreterie tecnico-scientifiche dei comitati etici trasmettono all'Osservatorio medesimo i dati di propria competenza di cui alle appendici 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 15 del presente decreto, nei tempi ivi indicati.

2. Le segreterie tecnico-scientifiche dei comitati etici che esprimono il parere unico, nonché l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) o l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), per le sperimentazioni per le quali sono Autorità competente, convalidano i dati notificati dal promotore.

3. I dati notificati all'Osservatorio sono trasferiti, a cura dell'AIFA, alla banca dati europea delle sperimentazioni cliniche (EudraCT), secondo a quanto previsto dalle linee guida comunitarie.

Art. 5.

I dati e la documentazione trasmessi alle Autorità competenti e ai comitati etici ai fini del rilascio dell'autorizzazione di una sperimentazione clinica devono essere trattati in maniera confidenziale e non devono essere accessibili a personale non coinvolto nella gestione, nell'esecuzione e nel controllo della sperimentazione.

Art. 6.

Ai fini dell'importazione dei medicinali da utilizzare per le sperimentazioni, il dossier di importazione deve essere corredato di copia del parere unico del comitato etico nonché dell'autorizzazione rilasciata dall'AIFA o dall'ISS, nei casi in cui questa è prevista. Tale documentazione deve essere presentata ai competenti Uffici periferici o centrali del Ministero della salute, come previsto dalla normativa vigente, o dell'AIFA nel caso di importazione di emoderivati.

Art. 7.

I medicinali occorrenti alla sperimentazione devono essere inviati dal promotore alla farmacia della struttura sanitaria sede della sperimentazione che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo sperimentatore.

Art. 8.

1. Gli allegati 1 e 2 e le appendici da 1 a 15 sono parti integranti del presente decreto.

2. Le appendici di cui al presente decreto sono disponibili sul sito internet dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (*https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/*) anche ai fini del reperimento dei moduli delle domande.

3. Eventuali aggiornamenti e modifiche agli allegati al presente decreto e alle modalità di trasmissione sono stabiliti con provvedimento del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nel rispetto delle disposizioni comunitarie.

4. Gli aggiornamenti delle appendici al presente decreto, in coerenza con gli eventuali aggiornamenti delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, saranno direttamente disponibili sul sito dell'Osservatorio ed è fatto obbligo di adeguarsi dalla data di messa a disposizione sul sito stesso.

Art. 9.

La circolare ministeriale 10 luglio 1997, n. 8, e 5 ottobre 2000, n. 15, recante «Aggiornamento della circolare ministeriale n. 8 del luglio 1997 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali» sono abrogate.

Art. 10.

1. Il presente decreto ministeriale entra in vigore il centoventesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana. Viene fatta salva la documentazione già presentata alle Autorità competenti e ai comitati etici entro il suddetto termine, anche se non ancora valutata.

2. Tra il sessantesimo e il centoventesimo giorno successivo alla pubblicazione del presente decreto nella *Gazzetta Ufficiale* è data facoltà ai promotori di presentare la documentazione alle Autorità competenti e ai comitati etici conformemente a quanto previsto dal medesimo decreto e in tal caso è fatto obbligo alle Autorità competenti e ai comitati etici di valutare detta documentazione.

Roma, 21 dicembre 2007

Il Ministro: Turco

Indice

GLOSSARIO DEGLI ACRONIMI

AIC: *Autorizzazione all'Immissione in Commercio* di un medicinale.

AIFA: *Agenzia Italiana del Farmaco.*

CTA: *Clinical Trial Application* (Domanda di autorizzazione di una sperimentazione clinica).

CTA form: *Clinical Trial Application form* (Modulo di domanda per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica).

EEA *European Economic Area (Area Economica Europea).*
Nel contesto della Direttiva 2001/20/CE i riferimenti alla Comunità europea, all'Unione europea o agli Stati membri includono i Paesi EEA Islanda, Norvegia e Liechtenstein.

EMEA: *European Medicines Agency* (Agenzia Europea dei Medicinali).

EudraCT: *European Clinical Trials Database* (banca dati europea delle sperimentazioni cliniche).

GCP: *Good Clinical Practice* (Norme di Buona Pratica Clinica).

GMP: *Good Manufacturing Practice* (Norme di Buona Pratica di Fabbricazione).

IB: *Investigator's Brochure* (Dossier per lo sperimentatore).

IMP: *Investigational Medicinal Product* (Prodotto Medicinale Sperimentale).

IMPD: *Investigational Medicinal Product Dossier* (*Dossier* del Prodotto Medicinale Sperimentale).

ISS: *Istituto Superiore di Sanità.*

NIMP: *Non-Investigational Medicinal Product* (Prodotto Medicinale non Sperimentale).

OsSC: *Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali.*

PeIMP: *Product equivalent to the Investigational Medicinal Product* (Prodotto equivalente da un punto di vista regolatorio all'IMP)

RCP: *Riassunto delle caratteristiche del prodotto.*

ReTNIMP: Regardless to Trial Non Investigational Medicinal Product (Prodotto Medicinale Non Sperimentale da somministrare a prescindere dalla sperimentazione)

TSE: *Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili.*

1. Base legale

La base legale del presente allegato è rappresentata dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico" (con particolare riferimento all'art. 9, comma 11) che deve essere letto congiuntamente a questo allegato.
Infatti, il comma 11 dell'articolo 9 del succitato decreto legislativo prevede che il Ministro della Salute, con proprio decreto, che traspone nell'ordinamento nazionale le indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, stabilisca:

a) il modello e il contenuto della domanda da sottoporre per ottenere l'autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica su un prodotto medicinale per uso umano, nonché la documentazione da presentare, a supporto della domanda, sulla qualità e la produzione del medicinale sperimentale, sugli studi di farmacologia e tossicologia, il protocollo e le informazioni cliniche sul medicinale sperimentale, compreso il Dossier per lo sperimentatore;
b) il modello e il contenuto della proposta di emendamenti sostanziali al protocollo;
c) la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica.

2. Finalità

Il presente allegato fornisce indicazioni sul modello e i contenuti della domanda da presentare all'Autorità competente in Italia al fine di:

- richiedere l'autorizzazione di una sperimentazione clinica con prodotto medicinale per uso umano;
- comunicare gli emendamenti sostanziali proposti per la relativa autorizzazione;
- dichiarare la conclusione della sperimentazione clinica.

Il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 si applica a tutti i medicinali sperimentali, compresi i seguenti tipi di prodotti:

- Prodotti di sintesi chimica
- Prodotti biotecnologici
- Prodotti di terapia cellulare
- Prodotti di terapia genica
- Plasma-derivati
- Altri prodotti estrattivi
- Prodotti medicinali immunologici (quali: vaccini, allergeni, sieri immuni)
- Prodotti a base di erbe medicinali
- Radiofarmaci
- Prodotti omeopatici

3. Definizioni

La terminologia utilizzata nel presente allegato fa riferimento alle definizioni contenute nel decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

L'articolo 2, comma 1, lettera d) del succitato decreto legislativo definisce il "medicinale sperimentale" (da ora in poi denominato "IMP"): "una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata".

Alcuni protocolli clinici prevedono l'uso di medicinali che non sono IMP e che non vengono definiti nel decreto legislativo, quali ad esempio:

1. i medicinali per la terapia di base standard della patologia oggetto di studio che vengono somministrati a tutti i pazienti indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione e dal gruppo di randomizzazione (terapia di *background*). Inoltre, il protocollo potrebbe richiedere che il farmaco in studio (IMP) in associazione al trattamento standard venga confrontato con un farmaco di confronto attivo o il placebo (che sono considerati comunque IMP) in associazione alla terapia standard;
2. terapie concomitanti, ossia prodotti impiegati come terapia standard di una condizione che non è l'indicazione per la quale si sta testando l'IMP e non è pertanto l'obiettivo dello studio;
3. terapie di supporto (si veda tabella I);
4. prodotti impiegati per indurre una risposta fisiologica (*challenge agents*);
5. prodotti che concorrono con l'IMP alla valutazione dell'*end point* in una sperimentazione;
6. farmaci necessari per prevenire e curare reazioni connesse con la terapia standard, come anche previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Tali medicinali, definiti Non Investigational Medicinal Products (NIMPs), si suddividono dal punto di vista regolatorio e finanziario in due tipologie:

a) i ReTNIMPs (Regardless Trial NIMPs) ossia NIMPs che comunque sarebbero stati somministrati ai pazienti, anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella sperimentazione;
b) i PeIMP (Products equivalent to the IMP) ossia NIMPs equivalenti da un punto di vista regolatorio agli IMP che vengono somministrati ai pazienti solo in virtù della partecipazione di questi ultimi alla sperimentazione.

Nel primo caso, si tratta di prodotti medicinali non sperimentali, autorizzati all'immissione in commercio in Italia, che vengono impiegati in sperimentazioni cliniche, secondo quanto previsto dal Riassunto delle caratteristiche del prodotto, per motivi di prevenzione, diagnosi o cura e/o per garantire che ai soggetti venga prestata una adeguata assistenza sanitaria (v. Tabella I). I ReTNIMPs saranno forniti a carico del Servizio Sanitario Nazionale, se previsto, a tutti i pazienti che partecipano alla sperimentazione e che comunque ne avrebbero fatto uso, indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione.

Nel secondo caso, i PeIMP[1] (v. Tabella I), saranno a carico del promotore.

I promotori devono fornire una descrizione di questi prodotti (sia che essi appartengano alla categoria dei ReTNIMPs sia che appartengano a quella dei PeIMP) e del loro impiego previsto nel protocollo clinico, nonché garanzie sull'adeguata qualità di essi tramite il coinvolgimento della persona qualificata[2] dell'officina di produzione, qualora questi prodotti non abbiano un'AIC in alcuno degli Stati membri (v. anche paragrafo 4.1.7).

Tabella I

IMP	**NIMP**	
	ReTNIMP	**PeIMP**
Farmaco in studio e farmaco di confronto, compreso placebo (v. definizione fornita a p. 8).	a) Farmaco non oggetto di sperimentazione, con AIC in Italia, previsto dal protocollo, che comunque sarebbe stato somministrato a tutti i pazienti indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione e dal gruppo di randomizzazione (ad esempio terapie di *background*, terapie concomitanti, farmaci necessari per prevenire e curare reazioni connesse con la terapia standard, come anche previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto); b) Farmaco non oggetto di sperimentazione, con AIC in Italia, previsto dal protocollo per il trattamento dei casi di inefficacia dell'IMP (terapie di supporto).	Farmaco non oggetto di sperimentazione ma previsto dal protocollo che si può configurare come: a) farmaco con AIC in Italia, usato secondo le condizioni autorizzative indicate nell'AIC, obbligatoriamente previsto dal protocollo come trattamento necessario per la corretta realizzazione della sperimentazione (es. prodotti impiegati per valutare l'*end-point* in una sperimentazione), inclusi gli eventuali trattamenti necessari per prevenire e curare reazioni connesse con l'IMP; b) farmaco con AIC in Italia ma utilizzato al di fuori delle condizioni autorizzative previste; c) farmaco senza AIC in Italia ma con AIC in un paese EEA o nei Paesi in nota, anche se utilizzato al di fuori delle condizioni autorizzative previste; *d)* *challenge agents*, cioè sostanze utilizzate per produrre reazioni fisiologiche necessarie alla realizzazione della sperimentazione e che possono anche essere senza AIC, purché di uso consolidato nella prassi clinica.
Oneri finanziari a carico del promotore.	*Oneri finanziari a carico del S.S.N. ai sensi delle norme sulla classificazione e rimborsabilità, se previsto. Vedi legge 537/93 e successive.*	*Oneri finanziari a carico del promotore.*
Nota: Stati Uniti, Canada, Giappone, Australia, Nuova Zelanda, Svizzera.		

[1] Nota bene: al PeIMP si applicano tutte le norme previste per l'IMP compresa la necessità di fornire le medesime informazioni; pertanto, solo nei titoli del presente allegato e delle relative appendici viene indicata a fini di memoria la sigla PeIMP accanto a quella di IMP, mentre tale sigla non viene ripetuta nel corpo del testo poichè è implicito che ovunque ricorra la sigla IMP si intenda riferita anche al PeIMP.

[2] Si fa riferimento alla definizione contenuta nel capo IV, art. 52 del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonchè della direttiva 2003/94/CE."

4. Modello e contenuto della domanda e delle informazioni da comunicare

4.1 Richiesta di autorizzazione della sperimentazione clinica

Il promotore di una sperimentazione clinica o un suo delegato (d'ora in poi definito promotore) deve presentare una richiesta di autorizzazione all'Autorità competente. Se il richiedente non è il promotore questi deve allegare la delega del promotore che lo autorizza a presentare la domanda in sua vece.

Il promotore deve notificare, alla sola Autorità competente del centro dove opera il comitato etico che rilascia il parere unico oppure all'Agenzia Italiana del Farmaco o all'Istituto Superiore di Sanità, nei casi in cui questi ultimi siano Autorità competenti, la lista delle Autorità competenti degli altri Paesi dell'Unione europea e/o di Paesi terzi ai quali sia stata già inoltrata la medesima richiesta. Tale lista dovrà contenere gli esiti delle decisioni delle Autorità degli altri Paesi, aggiornati alla data di invio della richiesta, e sarà fornita insieme alla copia del parere del comitato etico competente di cui all'articolo 7 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 (parere unico). Se al momento della richiesta il parere unico non è disponibile, sarà cura del promotore inviarlo all'Autorità competente non appena possibile.
Nel caso il comitato etico rilasci un parere unico negativo, il promotore deve informare l'Autorità competente interessata ed inviare ad essa una copia di tale parere.

Qualora una richiesta non venga presentata in maniera formalmente corretta, l'Autorità competente è tenuta ad informare il promotore entro sette giorni lavorativi indicando gli elementi da modificare.

La domanda di cui al presente allegato non esonera dalla necessità di altre eventuali autorizzazioni previste dalle norme vigenti per medicinali particolari, quali ad esempio medicinali contenenti organismi geneticamente modificati[3], radiofarmaci[4], stupefacenti[5].

Il promotore della sperimentazione ha facoltà di ritirare la richiesta di autorizzazione all'Autorità competente prima che sia stata espressa tale autorizzazione e, in tal caso, le eventuali tariffe versate non verranno restituite.

---

[3] Decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224 "Attuazione della direttiva 2001/18/CE concernente l'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati".

[4] Decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 230 "Attuazione delle direttive 86/618/EURATOM, 90/641/EURATOM, 92/3/EURATOM e 96/29/EURATOM in materia di radiazioni ionizzanti" e decreto legislativo 26 maggio 2000, n. 187 "Attuazione della direttiva 97/43/EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche", modificati dalla Legge finanziaria 1 marzo 2002, n. 39, art. 39, comma 2, lettera b).

[5] D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309, art. 49 "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza" e successive modifiche.

La richiesta di autorizzazione può essere presentata solo per condurre sperimentazioni presso strutture a tal fine autorizzate ai sensi delle norme vigenti. In particolare, le sperimentazioni cliniche dei medicinali possono essere effettuate:

- negli ospedali pubblici o in quelli ad essi equiparati (articolo 41, Legge 23 dicembre 1978, n. 833)
- negli enti di ricerca (articolo 40, Legge 23 dicembre 1978, n. 833)
- nelle Università e negli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, sia pubblici che privati (decreti ministeriali 27 aprile 1992 e 13 maggio 1999);
- nelle strutture non ospedaliere delle aziende sanitarie locali, per le sole sperimentazioni di fase II e III, quando non ne sia possibile o opportuna l'esecuzione nelle strutture ospedaliere e universitarie e purché siano ritenute idonee alla sperimentazione dalla direzione sanitaria dall'azienda stessa. Le predette strutture dovranno essere in possesso dei requisiti minimi di cui al decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997. Ogni qualvolta una di queste strutture effettui una sperimentazione clinica, deve esserne data comunicazione all'AIFA, da parte del direttore generale dell'azienda sanitaria locale (articolo 2, comma 2, decreto ministeriale 13 maggio 1999);
- nei centri privati riconosciuti idonei alla sperimentazione da parte della ASL competente per territorio, ai sensi del decreto ministeriale 19 marzo 1998. L'articolo 1 del suddetto decreto definisce i criteri che devono soddisfare le strutture private che effettuino studi di fase I sui volontari sani, studi di bioequivalenza e biodisponibilità, mentre l'articolo 2 stabilisce quali centri privati possono effettuare studi di fase I sui pazienti e studi di fase II e III.

Per le sperimentazioni di fase IV, l'utilizzazione di centri al di fuori di ospedali ed istituti pubblici è prevista, ai sensi del decreto ministeriale 4 dicembre 1990, solo per esigenze di sanità pubblica che valgano a motivare una espressa richiesta in tal senso da parte del Ministero della salute.

Infine, le sperimentazioni di fase III e IV possono essere condotte negli ambulatori dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, ai sensi del decreto ministeriale 10 maggio 2001.

4.1.1 Lettera di trasmissione

Il promotore deve presentare e firmare una lettera di trasmissione, da presentare insieme alla richiesta, che riporti il numero EudraCT, il codice di protocollo assegnato dal promotore, il titolo dello studio e ogni altra informazione ritenuta rilevante dal richiedente stesso.

4.1.2 Assegnazione del numero EudraCT

Prima di sottoporre una domanda all'Autorità competente il promotore deve ottenere un numero EudraCT. Il numero EudraCT (definito dalla Commissione europea nella *Linea guida dettagliata sul database europeo degli studi clinic*i – banca dati *EudraCT)* deve essere richiesto una sola volta, anche nel caso in cui la domanda di sperimentazione sia presentata in più Stati membri. Questo numero identificherà il protocollo di studio, sia che venga condotto in un singolo centro che in più centri. Le procedure per ottenere un

numero EudraCT sono descritte nel sito internet dell'Osservatorio (https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it).

4.1.3 Modulo di domanda (*CTA form*)

Il modulo di domanda, presentato in fac-simile nell'Appendice 5, identifica la sperimentazione in modo univoco e indica i riferimenti chiave per la conduzione dello studio (organizzazioni e responsabili). Il promotore dovrà collegarsi con la propria chiave di accesso all'Osservatorio, compilare, stampare e inviare il modulo, firmato e datato, all'Autorità competente e al comitato etico, quale parte della domanda. La firma del promotore confermerà che questi è responsabile della completezza delle informazioni fornite, che i documenti allegati contengono un resoconto accurato di tutte le informazioni disponibili, che secondo il promotore esiste un razionale per lo studio proposto e che, infine, tutte le informazione fornite all'Autorità competente e al comitato etico si basano sugli stessi dati.
Il modulo di domanda e la documentazione allegata (indicata nelle liste di controllo I.a e I.b dell'Appendice 5) devono essere presentati sia all'Autorità competente che al comitato etico.

4.1.4 Protocollo

Il contenuto e il formato del protocollo devono rispettare quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica di cui al decreto ministeriale 15 luglio 1997, recante "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali". La versione del protocollo presentata deve comprendere tutti gli emendamenti già stabiliti al momento della presentazione e una definizione di conclusione dello studio. Il protocollo deve essere identificato da:

- un titolo;
- un codice attribuito dal promotore, specifico per tutte le versioni;
- il numero e la data della versione, che saranno aggiornati in caso di emendamento;
- eventuali titoli abbreviati.

Il protocollo deve essere firmato dal promotore al momento dell'invio della richiesta di autorizzazione e dallo sperimentatore principale prima dell'inizio dello studio.

Il protocollo o altra documentazione ad esso allegata deve contenere tra l'altro:

- una previsione dei rischi e dei benefici;
- la valutazione etica della sperimentazione;
- la procedura da seguire per sottoporre il consenso informato con specifiche particolari nei soggetti che sono (temporaneamente o permanentemente) incapaci di dare il proprio consenso oppure quando è previsto il coinvolgimento di un testimone imparziale;
- una giustificazione per l'eventuale inclusione di soggetti incapaci di fornire il proprio consenso o di particolari popolazioni di soggetti;
- ove applicabile, la lista dei sottostudi e dei relativi centri in cui vengono condotti.

Quando necessario, il protocollo deve contenere la descrizione di un programma di assistenza sanitaria aggiuntiva per i soggetti al termine della loro partecipazione allo studio, se diversa dalla pratica clinica corrente, in relazione alle condizioni patologiche dei soggetti.

Oltre al protocollo completo deve essere presentato un riassunto del protocollo in italiano.

4.1.4.1 Sperimentazioni cliniche con medicinali somministrati per la prima volta nell'uomo

La sicurezza dei partecipanti a sperimentazioni cliniche in cui un medicinale sperimentale venga somministrato per la prima volta nell'uomo ("first in human"), può essere aumentata attraverso l'identificazione e la minimizzazione pianificata dei fattori di rischio. Un protocollo che preveda la somministrazione di un medicinale per la prima volta nell'uomo dovrà descrivere le strategie per identificare e minimizzare i rischi e tenere conto di tutti i dati preclinici disponibili e dei fattori di rischio identificati. Nel disegno dello studio e nella preparazione del protocollo dovrà essere seguita la linea guida dettagliata del Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano dell'EMEA (CHMP), sulle strategie per identificare e minimizzare i rischi di una sperimentazione clinica con medicinali sperimentali somministrati per la prima volta nell'uomo[6]. La linea guida fornisce informazioni di riferimento sui seguenti aspetti chiave del protocollo, disegnati per minimizzare ogni fattore di rischio:

- Scelta dei soggetti
- Via e velocità di somministrazione
- Stima delle prima dose nell'uomo
- Precauzioni da adottare nella somministrazione delle dosi all'interno di una coorte
- Precauzioni da adottare nel passaggio tra coorti
- Schemi di incremento della dose
- Regole per l'interruzione e definizione dei processi decisionali
- Monitoraggio e comunicazione di reazioni e eventi avversi
- Caratteristiche dei siti sperimentali e del personale coinvolto

4.1.5 Dossier per lo sperimentatore (Investigator's Brochure - IB)

Per quanto riguarda il contenuto, il formato e le procedure di aggiornamento dell'Investigator's Brochure (da ora in poi denominata IB) è necessario attenersi a quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica (decreto ministeriale 15 luglio 1997). L'IB deve essere redatta con le informazioni e le evidenze disponibili aggiornate, a supporto del razionale dello studio clinico proposto e della sicurezza d'uso dell'IMP.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (da ora in poi denominato RCP) sostituirà l'IB a condizione che l'IMP sia autorizzato in uno qualsiasi degli Stati membri e venga

[6] Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first in human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07, 19 luglio 2007

utilizzato secondo quanto previsto dall'autorizzazione all'immissione in commercio (da ora in poi denominata AIC).
Nel caso in cui le condizioni di impiego dell'IMP nella sperimentazione clinica differiscano da quelle autorizzate, l'RCP deve essere integrato con una sintesi dei dati clinici e non clinici rilevanti che supportino l'utilizzo dell'IMP nella sperimentazione.
Nei casi in cui l'IMP venga identificato nel protocollo soltanto dal principio attivo, il promotore deve scegliere, quale documentazione a supporto della domanda, un unico RCP equivalente all'IB, per tutti i prodotti medicinali contenenti quel principio attivo impiegati nei diversi centri sperimentali.

Per una sperimentazione internazionale in cui il prodotto medicinale da impiegare in ogni Stato membro è quello autorizzato a livello nazionale e l'RCP varia tra gli Stati membri, il promotore deve scegliere un solo RCP che sostituisca l'IB per l'intera sperimentazione clinica.

La IB aggiornata o l'RCP, quando applicabile, rappresenterà il documento di riferimento per valutare se ogni reazione avversa che si potrebbe manifestare durante la sperimentazione clinica sia attesa o inattesa.

4.1.6. Dati relativi all'IMP e al PeIMP

Le informazioni e i dati necessari a supportare la qualità dell'IMP devono essere presentati attraverso la seguente documentazione:

- Investigator's Brochure (v. paragrafo 4.1.5)
- Dossier del Prodotto Medicinale Sperimentale o IMPD (v. paragrafo 4.1.6.1)
- IMPD semplificato per prodotti noti (v. paragrafo 4.1.6.2.1 e tabella 1)
- RCP, per prodotti con un'AIC nell'Unione europea (v. 4.1.6.2.2)
- Esempi di etichette in italiano
- Copia dell'autorizzazione alla produzione (ai sensi dell'art.13, comma 1 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e della direttiva 2001/20/CE), nel caso in cui l'IMP non abbia un'AIC nell'ambito dell'Unione e sia prodotto in Unione europea o in Paesi extra Unione europea con mutuo riconoscimento della produzione di medicinali sperimentali della stessa tipologia di quelli utilizzati nella sperimentazione
- Nel caso in cui l'IMP non sia prodotto nell'Unione europea, non abbia un'AIC nell'ambito dell'Unione europea e non rientri nella tipologia di farmaci sperimentali oggetto di mutuo riconoscimento di produzione:

    - certificazione della persona qualificata di uno Stato membro che attesti che a) il sito di produzione opera in accordo con norme di buona pratica di fabbricazione (GMP) per lo meno equivalenti alle norme di buona pratica di fabbricazione in vigore nell'Unione europea, oppure b) che ogni lotto di produzione è stato sottoposto a tutte le analisi, test o controlli rilevanti e necessari per confermarne la qualità;
    - certificato dello status GMP di ogni sostanza biologica attiva;
    - copia dell'autorizzazione all'importazione nello Stato membro e dell'autorizzazione alla produzione dell'officina del Paese terzo dalla quale

viene importato l'IMP (ai sensi dell'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211 e della direttiva 2001/20/CE).

Inoltre, dove applicabile, è necessario presentare:
- il certificato di analisi, quando le impurezze non sono giustificate dalle specifiche oppure quando sono rilevate impurezze inattese (non riportate nelle specifiche);
- studi sulla sicurezza virale;
- certificato TSE nei casi in cui vengano utilizzati materiali di origine bovina, nonché quanto previsto dal decreto del Ministro della Sanità 20 gennaio 1999 "*Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina*", modificato dal decreto del Ministro della Sanità del 28 dicembre 2000 "*Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale*".
- dossier degli NIMPs (v. paragrafo 4.1.7).

L'IMPD deve fornire informazioni sulla qualità di ogni IMP, compresi i farmaci di confronto e il placebo da usare nello studio clinico. Inoltre, deve contenere dati provenienti da studi non clinici e dal precedente impiego clinico dell'IMP; qualora queste informazioni non vengano fornite ciò deve essere giustificato nella domanda di autorizzazione.
Il promotore può fornire un IMPD completo oppure far riferimento a sezioni dell'IB, per ciò che riguarda le parti di pre-clinica e clinica dell'IMPD. In questo caso i riassunti delle informazioni relative alla pre-clinica e alla clinica, preferibilmente presentati in tabelle, devono includere dati che forniscano sufficienti dettagli per consentire agli esperti di giungere a conclusioni circa la potenziale tossicità dell'IMP e la sicurezza in relazione al suo impiego nello studio proposto. Se dai dati di pre-clinica e clinica dovesse emergere qualche aspetto particolare che va oltre quanto generalmente riportato nell'IB, tale da richiedere un'esposizione dettagliata o una discussione da parte di esperti, il promotore è tenuto a fornire le informazioni relative alla pre-clinica ed alla clinica come parte integrante dell'IMPD.

4.1.6.1 Dossier del Prodotto Medicinale Sperimentale (IMPD)

Il promotore deve inviare un IMPD completo qualora non abbia mai inviato in precedenza alcuna informazione riguardo quel prodotto chimico o biologico all'Autorità competente interessata e qualora non possa fare alcun riferimento ad informazioni inviate da un altro promotore (ad esempio: un IMP privo di AIC nell'Unione europea che non sia stato autorizzato precedentemente per una sperimentazione clinica dall'Autorità competente, nel caso in cui il promotore non possa fare riferimento ad informazioni contenute nella domanda di altro promotore presentata per lo stesso prodotto). Nel caso si faccia riferimento ad informazioni inviate da altro promotore dovrà essere fornita l'autorizzazione all'accesso rilasciata da quest'ultimo.

Un IMPD completo deve contenere i riassunti delle informazioni relative alla qualità, alla fabbricazione e all'analisi di controllo dell'IMP e i dati relativi a studi non clinici e all'

impiego clinico. I dati devono essere preferibilmente presentati in tabelle accompagnate da brevi commenti che evidenzino i punti salienti.

L'IMPD deve iniziare con un indice dettagliato e un glossario dei termini.

Laddove applicabile, i dati dovranno fornire informazioni sulle tematiche elencate nelle Appendici 1, 2 e 3. Quando possibile, dovrà essere rispettato il medesimo ordine delle appendici; nel caso non sia disponibile nell'elenco delle appendici una tematica appropriata, questa potrà essere aggiunta in una nuova sezione.
Per tipologie specifiche di prodotti medicinali sperimentali, studi clinici o gruppi di pazienti, ci si deve attenere alle relative linee guida dell'Unione europea oppure alle relative decisioni della Commissione europea. Informazioni di questo tipo sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali, da ora in poi denominata EMEA www.emea.europa.eu .

In particolare, per quanto riguarda i prodotti medicinali innovativi impiegati per la terapia genica e la terapia cellulare, spesso questi richiedono una definizione dell'identità che non può essere ristretta alla formula chimica. La definizione dell'identità in questo tipo di prodotti deve essere basata sulle caratteristiche dell' oggetto fisico e/o del processo di produzione e/o della funzione designata, in modo adeguato a caratterizzare in modo univoco l'IMP.

Per questi prodotti medicinali innovativi, l'identità può essere ottenuta attraverso la caratterizzazione di una sequenza di acidi nucleici o di aminoacidi e relative modificazioni secondarie; da un complesso di antigeni, da funzioni biologiche misurabili, da un processo di produzione specifico, o da una loro combinazione a seconda di quanto reso necessario dalla applicazione clinica.

L'IMPD completo con le informazioni previste alla presente sezione 4.1.6.1 e relative sottosezioni deve essere trasmesso:

1) al direttore generale o al responsabile legale della struttura sanitaria nella quale opera lo sperimentatore coordinatore per l'Italia (o lo sperimentatore principale, per una sperimentazione monocentrica), nei casi in cui questi sia Autorità competente ai sensi dell'art. 2, comma 1, lettera t), punto 1 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;
2) all'Agenzia Italiana del Farmaco, da ora in poi denominata AIFA, nei casi in cui essa sia Autorità competente ai sensi dell'art. 2, comma 1, lettera t), punto 2 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;
3) all'Istituto Superiore di Sanità, da ora in poi denominato ISS, nei casi in cui esso sia Autorità competente ai sensi dell'art. 2, comma 1, lettera t), punto 3 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

4.1.6.1.1 Dati di qualità

Il promotore è tenuto ad inviare, a corredo della domanda, i riassunti dei dati chimici, farmaceutici e biologici su ogni IMP; deve inoltre fornire informazioni in merito alle tematiche elencate nell'Appendice 1, quando applicabile. Laddove applicabile il promotore deve altresì fare riferimento alla linea guida della Commissione europea del marzo 2006 "*Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality*

documentation concerning Investigational Medicinal Products in clinical trials" (CHMP/QWP/185401 final).
Il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e la direttiva 2001/20/CE prevedono che i promotori forniscano prodotti medicinali sperimentali fabbricati nel rispetto dei principi della buona pratica di fabbricazione, secondo la direttiva 2003/94/CE[7] e secondo l'allegato 13 alle GMP del luglio 2003[8].

A documentazione di ciò i promotori sono tenuti a presentare una copia dell'autorizzazione alla produzione dell'IMP, nel caso in cui l'IMP non abbia un'AIC nell'ambito dell'Unione e sia prodotto in Unione europea o in Paesi extra Unione europea con mutuo riconoscimento della produzione di medicinali sperimentali della stessa tipologia di quelli utilizzati nella sperimentazione.

Nel caso in cui l'IMP non sia prodotto nell'Unione europea, non abbia un'AIC nell'ambito dell'Unione e non rientri nella tipologia di farmaci sperimentali oggetto di mutuo riconoscimento di produzione:

- certificazione della persona qualificata di uno Stato membro che attesti che: a) il sito di produzione opera in accordo con norme di buona pratica di fabbricazione (GMP) per lo meno equivalenti alle norme di buona pratica di fabbricazione in vigore nell'Unione europea, oppure b) che ogni lotto di produzione è stato sottoposto a tutte le analisi, test o controlli rilevanti e necessari per confermarne la qualità;
- certificato dello status GMP di ogni sostanza biologica attiva;
- copia dell'autorizzazione all'importazione nello Stato membro e dell'autorizzazione alla produzione dell'officina del Paese terzo dalla quale viene importato l'IMP (ai sensi dell'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211 e della direttiva 2001/20/CE).

Inoltre, dove applicabile, è necessario presentare:

- il certificato di analisi, quando le impurezze non sono giustificate dalle specifiche oppure quando sono rilevate impurezze inattese (non riportate nelle specifiche);
- studi sulla sicurezza virale;
- certificato TSE nei casi in cui vengano utilizzati materiali di origine bovina, nonché quanto previsto dal decreto del Ministro della Sanità 20 gennaio 1999 "*Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina*", modificato dal decreto del Ministro della Sanità del 28 dicembre 2000 "*Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale*".

[7] "Applicazione dei principi e delle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione, relative ai medicinali per uso umano, compresi quelli in fase di sperimentazione, secondo quanto stabilito dalla direttiva 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003". (G.U. 18 novembre 2004, n.271) recepita con decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

[8] Allegato 13 al Volume 4 delle "*Rules Governing Medicinal Products in the European Community*".

4.1.6.1.2 Dati non-clinici di farmacologia e tossicologia

Il promotore è tenuto a presentare dei riassunti dei dati non-clinici di farmacologia e tossicologia per ciascun IMP e, nel caso non sia possibile farlo, fornire le relative motivazioni. Il promotore deve inoltre allegare una lista di riferimento degli studi condotti, con relativa bibliografia. I dati completi provenienti dagli studi e le copie delle pubblicazioni devono essere resi disponibili su richiesta.

E' preferibile presentare i dati in tabelle accompagnate da brevi commenti che evidenzino i punti salienti. I riassunti degli studi condotti devono consentire di verificare l'adeguatezza degli stessi e se gli studi sono stati condotti secondo un protocollo accettabile. I promotori devono, per quanto possibile, fornire le informazioni non-cliniche nell'IMPD completo, suddivise secondo le tematiche elencate nell'Appendice 2.

Il promotore deve presentare un'analisi critica dei dati disponibili che comprenda motivazioni riguardo eventuali deviazioni ed omissioni dal presente allegato e una valutazione sulla sicurezza del prodotto nel contesto dello studio clinico proposto.

Gli studi necessari come base della sezione non-clinica dell'IMPD completo vengono delineati nelle relative linee guida della Comunità europea[9], disponibili sul sito web dell'EMEA www.emea.europa.eu .

Gli studi devono soddisfare i requisiti delle norme di buona pratica di laboratorio, ove appropriato. Il promotore deve giustificare ogni deviazione da queste linee guida.

Il prodotto usato negli studi di tossicità deve essere rappresentativo di quello proposto negli studi clinici in relazione al profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze. La preparazione dei materiali di test deve essere soggetta ad appropriati controlli e supportare così la validità dello studio.

4.1.6.1.3 Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico

In questa sezione il promotore deve presentare un riassunto di tutti i dati ricavati da precedenti sperimentazioni cliniche e dall'uso clinico dell'IMP proposto, in accordo all'elenco delle tematiche dell'Appendice 3, ove applicabili, da integrare secondo necessità.
Se la sperimentazione per la quale si fa domanda è a fini di sviluppo industriale, è necessario che tutte le sperimentazioni precedenti presentate siano state condotte secondo le Norme di Buona Pratica Clinica (decreto ministeriale 15 luglio 1997). Se la sperimentazione è a fini non commerciali, le sperimentazioni precedenti debbono essere almeno conformi ai principi delle Norme di Buona Pratica Clinica secondo quanto previsto dal Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004[10]. Il promotore deve allegare una dichiarazione di conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica di tutte le sperimentazioni di fasi precedenti eseguite.

---

[9] Linea guida della Comunità europea "Regole per studi di sicurezza non-clinica per la conduzione di studi clinici sull'uomo di prodotti farmaceutici" (CPMP/ICH/286/95).
[10] "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria". Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 22 febbraio 2005, n. 43.

Le linee guide di riferimento per gli studi clinici per lo sviluppo di un prodotto medicinale nella Comunità europea (CPMP/ICH/291/95)[11] e altre linee guida rilevanti sono disponibili sul sito web dell'EMEA www.emea.europa.eu.

Le informazioni di cui alla presente sottosezione debbono essere sottoposte all'Autorità competente di ogni centro clinico che partecipa alla sperimentazione ma solo all'ISS o all'AIFA nei casi di autorizzazione centrale.

4.1.6.1.4 Valutazione del beneficio e del rischio assoluto

Questa sezione deve prevedere un breve riassunto integrato che analizzi criticamente i dati non clinici e clinici in relazione ai potenziali rischi e benefici dello studio proposto. Nel testo devono essere individuati quegli studi conclusi anticipatamente, con le motivazioni della conclusione. Per quanto riguarda gli studi su minori o su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato deve essere seguito quanto previsto dagli articoli 4 e 5 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

Lo scopo dei test di tossicità e farmacologia non-clinica è quello di indicare i principali rischi di un nuovo prodotto medicinale. Il promotore deve utilizzare i risultati rilevanti di farmacologia, tossicologia e cinetica come base di estrapolazione per indicare il possibile rischio nell'uomo. Come guida di ciò che potrebbe verificarsi nell'uomo, il promotore deve integrare tutti i dati disponibili, analizzare le azioni farmacologiche e tossicologiche dell'IMP e, in base ai risultati, suggerire i possibili meccanismi e l'esposizione necessaria per produrli. Ove appropriato, questi dati devono descrivere i margini di sicurezza in termini di esposizione sistemica relativa all'IMP.
Le informazioni di cui alla presente sottosezione debbono essere sottoposte all'Autorità competente di ogni centro clinico che partecipa alla sperimentazione ma solo all'ISS o all'AIFA nei casi di autorizzazione centrale.

4.1.6.2 IMPD semplificato

4.1.6.2.1 Quando usare un IMPD semplificato

Un IMPD semplificato può essere utilizzato qualora le relative informazioni sull'IMP siano state valutate in precedenza quale parte di una AIC in un qualsiasi Stato membro dell'Unione europea, oppure in una precedente richiesta di autorizzazione all'Autorità competente destinataria della domanda. Le informazioni sul placebo possono anche essere fornite con un IMPD semplificato. Il testo deve includere una discussione sui potenziali rischi e benefici dello studio proposto (v. paragrafo 4.1.6.1.4). La Tabella II schematizza la tipologia delle informazioni, per IMP noti, da presentare all'Autorità competente del centro dove opera lo sperimentatore coordinatore (del centro clinico in caso di monocentrica) o, nel caso di sperimentazione di competenza centrale, all'AIFA o all'ISS.
Le informazioni relative ai dati clinici (v. Tabella II) e alla discussione del rapporto beneficio/rischio debbono essere sottoposte anche alle Autorità competenti locali dei centri partecipanti alla sperimentazione, eccetto che nei casi di autorizzazione centrale.

[11] Nota per una "Guida per considerazioni generali per studi clinici (CPMP/ICH/291/95)".

Nei casi in cui si faccia riferimento a documentazione presentata da altro promotore è necessario allegare una lettera di autorizzazione di detto promotore per l'utilizzo dei dati in questione.

Tabella II. Informazioni semplificate per IMP noti

Tipi di valutazioni precedenti	**Dati di qualità da presentare**	**Dati non clinici da presentare**	**Dati clinici da presentare**
L'IMP ha una AIC in un qualsiasi Stato membro UE ed è usato nello studio:			
1. nell'ambito delle condizioni del RCP	RCP	RCP	RCP
2. al di fuori di quanto previsto dal RCP	RCP	IMPD oppure IB, se contiene i dati relativi all'uso sperimentale previsto	IMPD oppure IB, se contiene i dati relativi all'uso sperimentale previsto
3. se l'IMP è stato mascherato (*"blinded"*).	P+A	Come indicato ai punti 1 e 2 a seconda del caso	Come indicato ai punti 1 e 2 a seconda del caso
L'IMP è di forma farmaceutica o dosaggio diversi da quelli previsti dalla AIC in un qualsiasi Stato membro UE ed è fornito dal titolare AIC	P+A	IMPD	IMPD
L'IMP è un placebo.	P+A	No	No

N.B.: Nel caso di promotori *no-profit* è possibile far riferimento a documentazione relativa ad autorizzazioni per lo stesso IMP rilasciate ad altri promotori, dalla stessa Autorità competente destinataria della domanda, fatta salva la necessità di allegare una lettera di autorizzazione dell'azienda alla cui documentazione si fa riferimento.
Nei casi in cui lo stesso promotore chiede l'autorizzazione ad una Autorità competente dalla quale aveva ottenuto precedente autorizzazione per lo stesso IMP è sufficiente far riferimento alla documentazione già presentata, trasmettendo solo eventuali nuovi dati.

Legenda: RCP: riassunto delle caratteristiche del prodotto
P: dati sul prodotto medicinale di cui all'appendice 1
A: supplementi di cui all'appendice 1

4.1.6.2.2 IMPD per prodotti commercializzati

Il promotore può sottoporre la versione corrente del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto al posto dell'IMPD, nel caso l'IMP abbia una AIC in un qualsiasi Stato membro della Comunità europea e sia utilizzato nella medesima forma farmaceutica e via di somministrazione, per le stesse indicazioni e con un regime di dosaggio descritto nell'RCP. L'RCP deve essere comprensibile, per cui potrebbe essere necessaria la traduzione in italiano o almeno in inglese. L'RCP sarà sufficiente per studi con regimi di dosaggio non contemplati nell'RCP qualora il promotore riesca a dimostrare che le informazioni contenute nell'RCP giustifichino la sicurezza del nuovo regime proposto.

Diversamente, il promotore dovrà sottoporre dati addizionali non-clinici e/o clinici per supportare la sicurezza d'uso nella nuova indicazione, nella nuova popolazione di pazienti e nel nuovo regime di dosaggio, a seconda del caso. Se il promotore è il titolare dell'AIC ed ha presentato una domanda per modificare l'RCP, che è in attesa di autorizzazione, la natura e i motivi della variazione dovranno essere spiegati nella lettera di trasmissione.

Quando l'IMP da utilizzare nella sperimentazione clinica è in commercio in Italia sotto diverse denominazioni e con le medesime caratteristiche (indicazioni, dosi, forma farmaceutica) e il protocollo consente la somministrazione di uno qualsiasi dei prodotti in commercio, purché non modificato (es.: reincapsulato), si può accettare che gli IMP da utilizzare siano identificati solamente dal nome della sostanza attiva o dal codice ATC.

Si riportano di seguito alcuni casi che si potrebbero verificare:

a) un promotore potrebbe voler condurre una sperimentazione con un principio attivo che è disponibile in Italia in un numero di farmaci autorizzati al commercio con diversi nomi commerciali. In tal caso, il protocollo potrebbe definire il trattamento esclusivamente in termini di principio attivo senza specificare il nome commerciale di ogni prodotto, in modo da consentire agli sperimentatori di somministrare qualsiasi specialità medicinale contenente il principio attivo nella forma farmaceutica richiesta. Per notificare questo, il promotore deve completare la sezione D.2.2.1 (Appendice 5) del modulo di domanda; nella sezione D.3.1 (Appendice 5) deve essere specificato il nome usato normalmente per descrivere il prodotto nel protocollo, sotto 'Nome del prodotto", oltre al nome di ogni principio attivo.
   Quando l'IMP viene definito nel protocollo in termini di principio attivo, il promotore deve scegliere e presentare un RCP italiano (o eventualmente di Paese UE in caso di sperimentazione europea), come equivalente dell'IMPD per tutti i prodotti medicinali che contengono quel principio attivo.

b) In alcune sperimentazioni cliniche il promotore potrebbe voler consentire agli sperimentatori di somministrare, nell'ambito della stessa sperimentazione, diversi regimi dell'IMP es.: terapie combinate per oncologia, in base alla pratica clinica locale in vigore presso ogni centro sperimentale italiano. Tali regimi terapeutici devono essere definiti dal protocollo e tutto ciò deve essere notificato nel modulo di domanda attraverso la compilazione della sezione D.2.2.2 (Appendice 5). Nella sezione D.3.1 (Appendice 5) deve essere specificato, nel campo "Nome del prodotto", il nome usato nel protocollo per descrivere il regime terapeutico, oltre al nome di ogni principio attivo (in D.3.8 o D.3.9).

c) In altre sperimentazioni cliniche il promotore potrebbe voler studiare l'effetto di vari trattamenti su una patologia senza specificare gli IMP da utilizzare, a condizione che abbiano un'AIC in Italia. In questi casi gli IMP verrebbero identificati nel protocollo tramite il codice ATC (livello 3-5) e attraverso la compilazione della sezione D.2.2.3 e D.3.3 del modulo di domanda.
   Quando l'IMP è definito nei termini del suo codice ATC il promotore può sostituire l'IMPD con i singoli RCP di ciascuna sostanza attiva pertinente al gruppo ATC. In alternativa, può fornire un documento complessivo contenente, per ciascuna sostanza, informazioni equivalenti ai rispettivi RCP.

4.1.7 Prodotti medicinali non sperimentali ReTNIMPs e PeIMP.

In alcuni casi il protocollo può richiedere l'uso di medicinali non sperimentali (NIMPs, vedi anche paragrafo 3 e Tabella I):

a) i ReTNIMPs, prodotti autorizzati all'immissione in commercio in Italia;
b) i PeIMP, per i quali si raccomanda vivamente di utilizzare prodotti autorizzati all'immissione commercio in Italia.

Per quanto riguarda la documentazione da allegare alla domanda, questa deve includere:

1) il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, per prodotti autorizzati al commercio nella EEA e utilizzati conformemente ad esso;
2) le stesse informazioni previste per gli IMPs, negli altri casi.

4.2 Comunicazione o notifica degli emendamenti

4.2.1 Finalità

L'articolo 10 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 prevede la possibilità di apportare emendamenti alla conduzione di uno studio clinico, dopo il suo inizio. Gli emendamenti sostanziali, come previsto dal richiamato articolo 10, devono essere comunicati alle Autorità competenti e ai comitati etici coinvolti per le relative valutazioni, mentre quelli non sostanziali devono essere semplicemente notificati ai soli comitati etici. Tuttavia, quando un promotore e/o uno sperimentatore devono prendere urgenti misure di sicurezza per salvaguardare i soggetti dello studio da un rischio immediato, l'articolo 10 del succitato decreto consente loro di farlo prima dell'invio della richiesta di valutazione all'Autorità competente e al comitato etico, fatto salvo il completamento delle procedure di cui all'articolo 10, da mettere in atto prima possibile.

4.2.2 Emendamenti non sostanziali

Gli emendamenti non sostanziali non debbono essere comunicati all'Autorità competente ma semplicemente notificati ai Comitati etici e devono essere registrati e resi disponibili su richiesta per le eventuali ispezioni presso il centro clinico, il promotore e il comitato etico.

4.2.3 Emendamenti sostanziali

4.2.3.1 Riferimenti per la definizione di emendamento sostanziale

L'art. 10, comma 1, lettera a del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 definisce emendamenti sostanziali quelli che siano "tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio". Emendamenti sostanziali alla conduzione dello studio clinico possono scaturire da modifiche al protocollo oppure da nuove informazioni di carattere scientifico. Gli emendamenti allo studio vengono classificati "sostanziali" dal

promotore quando si ritiene che possano avere un probabile impatto significativo su uno o più dei seguenti aspetti:

- La sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici della sperimentazione.
- Il valore scientifico dello studio.
- La conduzione o la gestione dello studio.
- La qualità o la sicurezza di ogni IMP utilizzato nello studio.

Nell'Appendice 4 viene presentato un elenco degli elementi caratterizzanti la sperimentazione ai quali un promotore potrebbe avere bisogno di apportare un emendamento sostanziale. La lista riportata nell'Appendice 4 non è esaustiva perché un emendamento sostanziale potrebbe anche riguardare altri elementi caratterizzanti la sperimentazione, non contemplati in tale elenco. Non tutti gli emendamenti della sperimentazione che riguardano gli elementi elencati nell'Appendice 4 devono essere comunicati ma soltanto quelli che rispondono ai criteri di "sostanzialità" sopra riportati.
Si precisa che, nel caso di emendamenti sostanziali, questi debbono essere sottoposti alle Autorità competenti (vedere articolo 10 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) e al comitato etico del centro ove opera lo sperimentatore coordinatore della sperimentazione, che deve emettere il parere sull'emendamento; tale parere sarà accettato o rifiutato dagli altri comitati etici. Tuttavia, nei casi indicati nell'Appendice 4, punto 2, l'emendamento dovrà essere sottoposto esclusivamente all'Autorità competente e al comitato etico del centro coordinatore; nel caso indicato nell'Appendice 4, punto 3, l'emendamento dovrà essere sottoposto esclusivamente all'Autorità competente e al comitato etico del centro collaboratore interessato; nei casi indicati nell'Appendice 4, punto 4, l'emendamento dovrà essere comunicato alle Autorità competenti e ai comitati etici interessati, ma, pur essendo sostanziale, non necessiterà del parere del comitato etico per l'attuazione.

4.2.3.2 Emendamenti al protocollo

Quando il promotore intende apportare un emendamento sostanziale al protocollo che può avere un impatto significativo sui criteri riportati nel paragrafo 4.2.3.1 deve richiedere l'autorizzazione all'Autorità competente e il parere al comitato etico. Per esempio, la riduzione del numero delle visite cliniche potrebbe avere un impatto sulla sicurezza o sull'integrità fisica o mentale dei soggetti. L'introduzione di una nuova procedura di monitoraggio potrebbe condizionare significativamente la conduzione o la gestione della sperimentazione. L'utilizzo di una nuova misurazione per l'*endpoint* primario potrebbe alterare il valore scientifico della sperimentazione. L'alterazione della procedura per la ricostituzione o la somministrazione dell'IMP potrebbe condizionare la sua sicurezza d'uso. Tali tipologie di emendamenti sono da ritenersi sostanziali.

4.2.3.3 Emendamenti ai documenti scientifici a supporto della richiesta di autorizzazione di una sperimentazione clinica

Qualora si rendano disponibili nuove informazioni, il promotore deve comunicare un emendamento sostanziale ai documenti scientifici presentati a supporto della richiesta di autorizzazione: per esempio, dati di studi aggiuntivi di farmacologia, tossicologia o uso

clinico di un IMP impiegato nella sperimentazione che potrebbero alterare la valutazione iniziale di rischio e beneficio, in relazione ai criteri riportati nella sezione 4.2.3.1; o qualsiasi modifica all'IB che alteri il profilo di sicurezza del prodotto in modo tale da modificare le segnalazioni di farmacovigilanza.

4.2.3.4 Emendamenti al modulo di domanda (*CTA form*)

Alcune informazioni chiave dei criteri di un emendamento sostanziale, di cui al paragrafo 4.2.3.1, possono essere documentate soltanto nel modulo di domanda (*CTA form*): per esempio una modifica relativa al rappresentante legale del promotore nell'Unione europea, la revoca o la sospensione o una modifica sostanziale all'AIC dell'IMP, il trasferimento di responsabilità dal promotore ad un nuovo individuo o organizzazione. Le modifiche di questo tipo di informazioni chiave, contenute nella domanda, devono essere comunicate come emendamenti sostanziali.

Nel caso in cui il promotore debba attivare nuovi centri sperimentali dopo che la sperimentazione ha ricevuto il parere unico, l'emendamento andrà notificato al comitato etico del centro che ha rilasciato il parere unico. Alla lettera di trasmissione con le motivazioni dell'emendamento andrà allegata copia del modulo di domanda aggiornato.

4.2.4 Procedure per la comunicazione degli emendamenti sostanziali

Il promotore deve stabilire, caso per caso, se un emendamento è sostanziale o meno, basandosi sui criteri elencati nel paragrafo 4.2.3, semplificati nell'Appendice 4. L'emendamento deve essere comunicato alle Autorità competenti e ai comitati etici interessati utilizzando il modulo riportato nell'Appendice 9[12].
Il modulo per la comunicazione è disponibile nel sito internet dell'Osservatorio (https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/). Il promotore si dovrà collegare con la propria chiave di accesso al sito e compilare dettagliatamente il modulo prima di spedirlo, firmato e datato, quale parte della comunicazione all'Autorità competente e al comitato etico.

Il promotore deve presentare una lettera di trasmissione firmata che evidenzi il numero EudraCT, il codice di protocollo assegnato dal promotore, il titolo dello studio ed il numero dell'emendamento. Il testo dovrà indicare gli elementi interessati dall'emendamento e la loro collocazione nella domanda originale di autorizzazione alla sperimentazione.

Nel caso in cui il promotore debba cambiare lo sperimentatore principale di un centro, ne trasmette la comunicazione al comitato etico e all'Autorità competente del centro medesimo, tramite il modulo contenuto in fac - simile nell'Appendice 9. L'emendamento

[12] Questa procedura deve essere seguita per riportare emendamenti sostanziali sia alle Autorità competenti che ai comitati etici interessati. Consultare al riguardo l'allegato 2 al presente decreto, sul modello di domanda e la documentazione da sottoporre per la richiesta di parere al comitato etico.

sarà considerato adottato una volta ottenuto il parere favorevole del comitato etico e trascorsi 35 giorni senza che l'Autorità competente abbia sollevato obiezioni motivate.
Nelle more dell'espletamento delle suddette procedure, lo sperimentatore indicato dal promotore garantisce la necessaria attività sperimentale.

Nel caso in cui il promotore proponga, per valide e motivate ragioni, di cambiare lo sperimentatore coordinatore della sperimentazione dovrà attenersi alla seguente procedura:

a) se il nuovo sperimentatore coordinatore opera nello stesso centro del precedente coordinatore, il promotore trasmette la comunicazione al comitato etico e all'Autorità competente del centro medesimo tramite il modulo contenuto nell'Appendice 9 e, una volta ottenuto il parere favorevole del comitato etico, nonché trascorsi 35 giorni senza che l'Autorità competente abbia sollevato obiezioni motivate riguardo l'adozione di tale emendamento, ne dà comunicazione alle Autorità competenti e ai comitati etici interessati;
b) se il nuovo sperimentatore coordinatore opera in un centro diverso da quello in cui operava il precedente sperimentatore coordinatore, è necessario che il promotore trasmetta la comunicazione dell'emendamento tramite il modulo contenuto nell'Appendice 9:
   - al comitato etico e all'Autorità competente del centro dello sperimentatore coordinatore che deve essere sostituito;
   - al comitato etico e all'Autorità competente del centro ove opera il nuovo sperimentatore coordinatore.

   Il promotore, una volta ottenuto il parere favorevole del comitato etico ove opera il nuovo sperimentatore coordinatore e trascorsi 35 giorni senza che l'Autorità competente di quest'ultimo abbia sollevato obiezioni motivate al riguardo, ne dà comunicazione alle Autorità competenti e ai comitati etici interessati.

   In tutti e due i casi, nelle more dell'espletamento delle suddette procedure, lo sperimentatore coordinatore indicato dal promotore garantisce la necessaria attività di coordinamento.

4.2.5 Modulo e contenuto della comunicazione

La comunicazione di un emendamento sostanziale deve contenere le seguenti informazioni:
a) Lettera di trasmissione, contenente le motivazioni per considerare l'emendamento come sostanziale.

b) Modulo di comunicazione (il cui modello fac-simile è riportato nell'Appendice 9), compilato e stampato dall'Osservatorio, contenente:
- identificazione dello studio (titolo, numero EudraCT, codice del protocollo assegnato dal promotore);
- identificazione del promotore;
- identificazione dell'emendamento (numero e data dell'emendamento del promotore). Un emendamento potrebbe riguardare anche più di una variazione nel protocollo o nei documenti scientifici di supporto;

- descrizione dell'emendamento e motivi per apportarlo.

c) Un estratto dei documenti modificati che tenga traccia degli aspetti emendati, se applicabile.

d) La nuova versione dei documenti modificati, ove le modifiche siano così ampie e/o sostanziali da giustificare una nuova versione, contraddistinta da numero aggiornato di versione e data.

e) Informazioni di supporto, se applicabili, contenenti:
- un riassunto dei dati;
- una valutazione aggiornata del rapporto rischio/beneficio;
- possibili conseguenze per i soggetti già inclusi nello studio;
- possibili conseguenze per la valutazione dei risultati.

f) Qualora un emendamento sostanziale vada a modificare le informazioni del modulo di domanda (*CTA form*), il promotore aggiornerà i dati nell'Osservatorio al momento della compilazione del modulo di comunicazione dell'emendamento (Appendice 9). In tal caso, al modulo di comunicazione dell'emendamento dovrà essere allegato il modulo di domanda aggiornato, con le modifiche evidenziate.

4.2.6 Adempimenti

Il promotore può applicare un emendamento sostanziale se il comitato etico esprime parere favorevole e se l'Autorità competente non ha sollevato obiezioni motivate.

4.2.7 Tempistica per il rilascio dell'autorizzazione dell'emendamento

Se l'Autorità competente non ha espresso obiezioni motivate entro 35 giorni dal ricevimento dell'emendamento sostanziale e se il comitato etico competente ha espresso parere favorevole entro lo stesso periodo, il promotore può mettere in atto l'emendamento.
Nei casi previsti dall'articolo 9, commi 5 e 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, il promotore deve ottenere un'autorizzazione scritta prima di applicare l'emendamento sostanziale. Tale autorizzazione deve essere rilasciata nei tempi previsti dall'articolo 9, comma 4 del suddetto decreto legislativo.

4.2.8 Emendamenti urgenti

L'articolo 10 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211 prevede che il promotore e lo sperimentatore prendano misure urgenti ed adeguate per proteggere i soggetti della sperimentazione contro ogni possibile rischio, qualora nuovi eventi, collegati alla conduzione dello studio o allo sviluppo dell'IMP, possano influenzare la sicurezza dei soggetti. Tali misure di sicurezza, come la sospensione temporanea dello studio, possono essere adottate senza una precedente autorizzazione da parte dell'Autorità competente o parere del comitato etico. In questi casi il promotore deve informare immediatamente l'Autorità competente e il comitato etico dei nuovi eventi, delle misure intraprese e del

programma dei provvedimenti da adottare. Tutto ciò va fatto inizialmente utilizzando i mezzi di comunicazione più rapidi, seguiti da comunicazione scritta. Quando per gravi ragioni, ad esempio problemi di sicurezza o mancanza di efficacia, il promotore sospende temporaneamente uno studio (interruzione del trattamento dei soggetti già coinvolti nello studio oppure interruzione del reclutamento di nuovi soggetti) deve comunicarlo, come emendamento sostanziale, il più presto possibile e comunque non oltre 15 giorni. La comunicazione va inoltrata alle Autorità competenti e ai comitati etici coinvolti utilizzando il modulo riportato in fac - simile nell'Appendice 9. In questo caso non è prevista l'espressione di parere del comitato etico, fatte salve eventuali misure da adottare nei casi in cui sia necessario tutelare la salute dei soggetti coinvolti.
Una sperimentazione temporaneamente sospesa per gravi ragioni non potrà essere riavviata fino a che:

- il promotore non avrà comunicato un emendamento sostanziale per riprendere lo studio, utilizzando il modulo contenuto nell'Appendice 9;
- il comitato etico del centro coordinatore avrà fornito un parere favorevole (che dovrà essere accettato, in caso di multicentrica, dai comitati etici collaboratori), qualora le Autorità competenti non abbiano manifestato espresso divieto all'emendamento.

Qualora eventuali circostanze di urgenza giustifichino la ripresa immediata dello studio, in accordo al richiamato articolo 10 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211, l'emendamento sostanziale dovrà essere comunque comunicato immediatamente alle Autorità competenti e ai comitati etici, utilizzando il modulo riportato in fac-simile nell'Appendice 9.

4.2.9 Sospensione o interruzione definitiva di una sperimentazione da parte dell'Autorità competente

Una sperimentazione clinica autorizzata può essere sospesa o interrotta definitivamente da:

1) l'AIFA, indipendentemente dal fatto che sia Autorità competente ai sensi dell'articolo 2, comma 1, lettera t, punto 2 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione oppure sia in possesso di informazioni che possano sollevare dubbi sul piano scientifico o sulla sicurezza di sperimentazioni cliniche già autorizzate, rispettivamente ne revoca l'autorizzazione in maniera temporanea o definitiva, determinando quindi la sospensione temporanea o definitiva della sperimentazione.

2) L'ISS, nei casi in cui esso sia Autorità competente ai sensi dell'articolo 2, comma 1, lettera t, punto 3 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione oppure sia in possesso di informazioni che possano sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza di sperimentazioni cliniche già autorizzate e, pertanto, rispettivamente ne revoca l'autorizzazione in maniera temporanea o definitiva determinando quindi la sospensione temporanea o definitiva della sperimentazione. L'AIFA deve essere informata dell'adozione di tale provvedimento entro 3 giorni lavorativi.

3) il direttore generale o il responsabile legale delle strutture sanitarie nei casi in cui essi siano Autorità competenti, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, lettera t), punto 1 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211, qualora abbiano ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione o siano in possesso di informazioni che possano sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza. Pertanto, essi dispongono la revoca dell'autorizzazione in maniera temporanea o definitiva a livello del singolo centro clinico, determinando quindi la sospensione temporanea o definitiva della sperimentazione nel centro. Tali misure sono adottate, tranne casi di pericolo immediato, dopo aver sentito il comitato etico competente per la propria struttura e previa consultazione delle Autorità degli altri centri partecipanti allo studio. L'AIFA deve essere informata dell'adozione di tale provvedimento entro 3 giorni lavorativi.

Prima di adottare le proprie decisioni in merito alla sospensione o al divieto, l'Autorità competente è tenuta ad informare il promotore e a chiedere le valutazioni del promotore e dello sperimentatore, tranne in caso di pericolo immediato. Il promotore è tenuto a verificare immediatamente le ragioni della sospensione o del divieto, fornendo, entro il termine di una settimana, una relazione che fornisca spiegazioni alle obiezioni sollevate e chiarimenti circa le circostanze eccezionali che possono aver condotto al mancato rispetto delle condizioni stabilite. Oltre tale termine l'Autorità competente adotta autonomamente le proprie decisioni e ne da comunicazione ai comitati etici e alle altre Autorità competenti coinvolte.
Nei casi in cui una sperimentazione clinica non venga più riavviata in seguito ad una sospensione, il promotore è tenuto a comunicarne l'interruzione all'AIFA, alle Autorità competenti e ai comitati etici interessati, tramite il modulo riportato in fac - simile nell'Appendice 12, per la dichiarazione di completamento dello studio.

4.2.10 Infrazioni

L'AIFA e le Autorità competenti, qualora abbiano ragioni obiettive di ritenere che il promotore della sperimentazione o lo sperimentatore o chiunque altro coinvolto nella sperimentazione non ottemperino più agli obblighi loro prescritti, agiscono come previsto dall'articolo 12 commi 5 e 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

4.3 Dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica

4.3.1 Base legale e finalità

L'articolo 10, comma 2 e l'articolo 11, comma 1 lettera e) del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 prevedono che il promotore di uno studio clinico dichiari all'AIFA, alle Autorità competenti, alla Regione nonché ai comitati etici interessati, la conclusione della sperimentazione.

4.3.2 Procedure per la dichiarazione di conclusione della sperimentazione

La definizione di conclusione della sperimentazione deve essere contenuta nel protocollo e qualsiasi modifica a tale definizione deve essere comunicata come emendamento

sostanziale. Nella maggior parte dei casi la conclusione coinciderà con l'ultima visita dell'ultimo paziente della sperimentazione. Qualsiasi eccezione deve essere giustificata nel protocollo.

Il promotore deve dichiarare la conclusione dello studio collegandosi con la propria chiave di accesso al sito dell'Osservatorio e compilando dettagliatamente la sezione di conclusione, il cui modello fac-simile è riportato nell'Appendice 12. Il promotore deve stampare le dichiarazioni di conclusione e spedirle, firmate e datate, all'AIFA.

Le dichiarazioni, da inviare all'AIFA entro 90 giorni dal termine della sperimentazione, sono relative a:

- Data della conclusione in Italia;
- Data della conclusione nell'ultimo centro partecipante nel mondo.

4.3.2.1 Conclusione anticipata di una sperimentazione clinica

Se una sperimentazione viene terminata anticipatamente rispetto al previsto, qualunque sia la ragione, il promotore deve notificarlo per iscritto spiegandone chiaramente i motivi. La notifica deve essere inviata al più presto e comunque entro 15 giorni alle Autorità competenti (dei singoli centri clinici o all'ISS quando è Autorità competente), ai comitati etici coinvolti e all'AIFA. La notifica scritta deve avvenire tramite la compilazione nell'Osservatorio del modulo riportato in fac – simile nell'Appendice 12.
A dette strutture e ovviamente agli sperimentatori coinvolti il promotore dovrà inviare una lettera che riporti le specifiche del protocollo, del codice del protocollo assegnato dal promotore, del numero EudraCT ed una breve spiegazione sulla decisione adottata e le indicazioni del caso per i trattamenti necessari per la tutela della salute dei pazienti coinvolti nell'interruzione della sperimentazione.

4.3.2.2 Sospensione temporanea di una sperimentazione

Quando un promotore sospende temporaneamente una sperimentazione per gravi ragioni, ad esempio problemi di sicurezza o mancanza di efficacia, deve darne comunicazione alle Autorità competenti, ai comitati etici e ovviamente agli sperimentatori interessati, al più presto e comunque entro 15 giorni a partire da quando la sperimentazione viene temporaneamente sospesa, utilizzando il modulo riportato in fac – simile nell'Appendice 9, come per gli emendamenti sostanziali descritti nel paragrafo 4.2.3. Il promotore deve inoltre spiegare, in maniera chiara, i motivi e le finalità dell'emendamento, ad esempio se questo comporta l'interruzione dell'arruolamento e/o l'interruzione del trattamento dei soggetti già inclusi nello studio. Il promotore deve fornire anche le indicazioni del caso per i trattamenti necessari per la tutela della salute dei pazienti coinvolti nella sospensione della sperimentazione.
Per poter riprendere la sperimentazione, il promotore deve far richiesta come per un emendamento sostanziale, utilizzando nuovamente il modulo riportato nell'Appendice 9 e fornendo evidenze di sicurezza per la ripresa della sperimentazione.
Se il promotore decide di non riprendere la sperimentazione sospesa temporaneamente, deve inoltrare una notifica all'AIFA, alle Autorità competenti e ai comitati etici interessati entro 15 giorni dalla sua decisione, utilizzando il modulo riportato in fac -

simile nell'Appendice 12 e fornendo una breve spiegazione sulle ragioni che lo hanno indotto a concludere definitivamente lo studio.

4.3.2.3 Relazione sulla sperimentazione clinica

In conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica il promotore dovrà fornire, nella specifica sezione "Risultati" dell'Osservatorio, una sintesi dei dati della sperimentazione clinica, non appena questi saranno disponibile e comunque entro dodici mesi dalla conclusione *in toto* dello studio nel mondo[13].
Il formato della sintesi dei dati deve essere redatto nella maniera più conforme possibile all'*annex 1* della linea guida della Comunità europea sulla struttura e contenuto delle relazioni sugli studi clinici (CPMP/ICH/137/95).

4.3.2.4 Follow up

Nel caso in cui, dopo la conclusione dello studio subentri un nuovo evento in grado di modificare l'analisi rischio / beneficio della sperimentazione e di avere un impatto sui partecipanti allo studio, il promotore deve notificarlo all'AIFA e ai comitati etici coinvolti nella sperimentazione, e prevedere un piano d'azione.

4.3.3 Modulo e contenuto

La dichiarazione di conclusione della sperimentazione deve essere notificata utilizzando il modulo compilato e stampato dall'Osservatorio, riportato in fac - simile nell'Appendice 12.

A tale proposito dovranno essere fornite le seguenti informazioni:

- nome e indirizzo del promotore o del suo legale rappresentante nell'Unione europea;
- titolo della sperimentazione;
- numero EudraCT;
- numero di codice del protocollo assegnato dal promotore;
- data di conclusione dello studio in Italia;
- data di conclusione della sperimentazione *in toto*

Quando una sperimentazione viene conclusa anticipatamente, la relazione sulla conclusione deve fornire anche le seguenti informazioni:

- giustificazioni della conclusione anticipata della sperimentazione;
- numero dei soggetti che stanno ancora ricevendo il trattamento al momento della conclusione;
- proposta per l'assistenza dei soggetti che stanno ancora ricevendo il trattamento al momento della conclusione dello studio;
- conseguenze per la valutazione dei risultati.

[13] Qualora non diversamente specificato nel protocollo, per conclusione *in toto* si intende l'ultima visita dell'ultimo paziente arruolato in tutti i Paesi partecipanti, sia europei che extra europei.

5. Accesso ai dati delle sperimentazioni da parte di Regioni e Province autonome

In accordo a quanto previsto dall'articolo 11 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211[14], le Regioni e le Province autonome accedono, tramite l'Osservatorio, alle informazioni su ogni sperimentazione condotta nel territorio regionale, compresi i dati relativi al parere del comitato etico, all'inizio, all'eventuale conclusione anticipata e alla conclusione a termine della sperimentazione nonché ai dati relativi ai risultati conseguiti e alle motivazioni dell'eventuale interruzione della sperimentazione. Tale modalità assicura l'assolvimento dei compiti di trasmissione dei dati di cui all'articolo 11 sopra indicato, da parte dei promotori alle Regioni e alla Province autonome.

6. Notifiche ulteriori da trasmettere tramite l'Osservatorio

Il promotore di una sperimentazione è tenuto a comunicare per via telematica tramite l'Osservatorio: l'apertura di ogni centro clinico entro 30 giorni (un fac-simile della scheda telematica è fornito nell'Appendice 10); la conclusione della sperimentazione in ogni singolo centro clinico, entro 30 giorni dall'ultimo visita dell'ultimo paziente, qualora la conclusione non sia diversamente definita dal protocollo (un fac-simile della scheda telematica è fornito nell'Appendice 11).

[14] Modificato dalla Legge 24 novembre 2003, n. 326 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici"

Indice

GLOSSARIO DEGLI ACRONIMI

AIC: *Autorizzazione all'Immissione in Commercio* di un medicinale.

AIFA: *Agenzia Italiana del Farmaco.*

CTA: *Clinical Trial Application* (Domanda di autorizzazione di una sperimentazione clinica).

CTA form: *Clinical Trial Application form* (Modulo di domanda per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica).

EEA *European Economic Area (Area Economica Europea).*
Nel contesto della Direttiva 2001/20/CE i riferimenti alla Comunità europea, all'Unione europea o agli Stati membri includono i Paesi EEA Islanda, Norvegia e Liechtenstein.

EMEA: *European Medicines Agency* (Agenzia Europea dei Medicinali).

EudraCT: *European Clinical Trials Database* (banca dati europea delle sperimentazioni cliniche).

GCP: *Good Clinical Practice* (Norme di Buona Pratica Clinica).

GMP: *Good Manufacturing Practice* (Norme di Buona Pratica di Fabbricazione).

IB: *Investigator's Brochure* (Dossier per lo sperimentatore).

IMP: *Investigational Medicinal Product* (Prodotto Medicinale Sperimentale).

IMPD: *Investigational Medicinal Product Dossier* (*Dossier* del Prodotto Medicinale Sperimentale).

ISS: *Istituto Superiore di Sanità.*

NIMP: *Non-Investigational Medicinal Product* (Prodotto Medicinale non Sperimentale).

OsSC: *Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali.*

PeIMP: *Product equivalent to the Investigational Medicinal Product* (Prodotto equivalente da un punto di vista regolatorio all'IMP)

RCP: *Riassunto delle caratteristiche del prodotto.*

ReTNIMP: Regardless to Trial Non Investigational Medicinal Product (Prodotto Medicinale Non Sperimentale da somministrare a prescindere dalla sperimentazione)

TSE: *Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili.*

1. Introduzione

Il presente allegato deve essere letto congiuntamente al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 ”Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico”, in cui si prevede che una sperimentazione clinica su un prodotto medicinale ad uso umano non possa essere avviata fino a che il comitato etico competente non abbia espresso un’opinione favorevole. Lo scopo del presente allegato è quello di fornire istruzioni sulla presentazione al comitato etico della domanda di valutazione di una sperimentazione clinica .

Il decreto ministeriale 15 luglio 1997 recante “Recepimento delle linee guida dell’Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali” fornisce un’ulteriore guida utile sulle responsabilità dei comitati etici ed altre questioni rilevanti così come il decreto ministeriale 12 maggio 2006 ”Requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”.

2. Base Legale

L’articolo 8 del decreto legislativo 24 giugno 2004 n. 211, prevede che il Ministro della Salute stabilisca il modello e la documentazione necessaria per inoltrare la domanda di parere su una sperimentazione clinica con un medicinale ad uso umano al comitato etico competente. Nel caso di sperimentazione clinica multicentrica, l’articolo 7 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 prevede che venga richiesto il parere unico al comitato etico competente per la struttura in cui opera lo sperimentatore coordinatore della sperimentazione e che i comitati etici degli altri centri partecipanti alla multicentrica accettino o rifiutino detto parere.

3. Finalità

Il presente allegato fornisce il modello di domanda di valutazione di una sperimentazione clinica da sottoporre ad un comitato etico e, nei casi di sperimentazione multicentrica, sia al comitato etico che deve esprimere il parere unico sia ai comitati etici che debbono accettare o rifiutare tale parere.

Con il presente allegato viene stabilita la documentazione da sottoporre prima dell’inizio di una sperimentazione clinica, durante la conduzione ed al termine della stessa, per consentire al comitato etico di adempiere ai propri obblighi in accordo al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e ai principi di Buona Pratica Clinica .
Viene inoltre stabilita la documentazione da sottoporre al comitato etico nel caso di proposte di emendamenti sostanziali da apportare alla sperimentazione.

4. Definizioni

Le definizioni utilizzate sono quelle fornite dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e ove applicabile, dalle Norme di Buona Pratica Clinica.

5. Procedure per ottenere il parere del comitato etico

Le procedure per ottenere il parere unico, nonché l'accettazione o il rifiuto di detto parere da parte dei comitati etici dei centri collaboratori, sono stabilite nel decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Il comitato etico esprime il proprio parere, entro i limiti delle proprie responsabilità, come definito dal suddetto decreto legislativo.
La segreteria tecnico-scientifica del comitato etico che ha rilasciato il parere unico comunicherà la propria decisione attraverso l'Osservatorio, trasmettendo le informazioni del modulo riportato in fac-simile nell'appendice 6. Tale modulo stampato andrà inoltrato all'AIFA entro 30 giorni dalla decisione, a firma del Presidente del comitato etico. L'inserimento dei dati del parere unico nell'Osservatorio garantisce, per le sperimentazioni multicentriche, la comunicazione del parere espresso ai comitati etici collaboratori.

6. Modello e contenuti della domanda di parere al comitato etico

6.1 Prima dell'inizio di una sperimentazione clinica

6.1.1 Richiesta di parere al comitato etico

La richiesta di parere al comitato etico deve essere presentata dal promotore della sperimentazione. La richiesta deve essere controllata inizialmente dalla segreteria tecnico-scientifica del comitato etico che ne deve stabilire la validità formale. Si tratta di verificare che tutti i documenti previsti dalla domanda siano stati effettivamente allegati. L'assenza dei documenti previsti deve essere adeguatamente motivata da parte del promotore.

La domanda al comitato etico è considerata valida se risponde ai requisiti elencati nel presente allegato; qualora la domanda non dovesse risultare valida, il promotore dovrà essere informato delle carenze entro 7 (sette) giorni lavorativi dal momento in cui la segreteria tecnico-scientifica riceve la documentazione.

La domanda deve essere firmata dal promotore. I documenti, da inviare sia al comitato etico che all'Autorità competente, dovranno essere presentati nella medesima versione, forniti in cinque copie cartacee ed in una copia su supporto elettronico (ad esempio su CD rom).
Nei casi in cui il promotore ritiri una domanda prima di ricevere il parere unico e la ripresenti ad altro comitato deve darne motivazione ai comitati etici suddetti e all'AIFA. L'AIFA potrà emanare disposizioni al riguardo.

6.1.2 Informazioni da inviare

Il promotore deve presentare e firmare una lettera di trasmissione, da presentare insieme alla richiesta, che riporti il numero EudraCT, il codice di protocollo assegnato dal promotore e il titolo dello studio.

Tutti i documenti devono riportare data e numero della versione in vigore, oltre ai dati identificativi dello studio.

Le informazioni illustrate in questa sezione e riassunte nel modulo di domanda (appendice 5) garantiscono una adeguata valutazione della sperimentazione da parte dei comitati etici. Qualora il comitato etico responsabile del rilascio del parere unico ravvisi delle carenze nelle

informazioni ricevute, potrà una sola volta richiedere informazioni integrative (articolo 6, comma 4, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) in accordo alle documentazioni previste dal presente decreto.
Il comitato etico del centro collaboratore potrà richiedere al promotore modifiche che riguardino esclusivamente la formulazione del consenso informato limitatamente ai soggetti in sperimentazione presso il proprio centro (articolo 7, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211).

6.1.2.1 Modulo di domanda

Il modulo di domanda è riportato in fac-simile nell'Appendice 5. La segreteria tecnico-scientifica verificherà che i dati della domanda siano completi e che alla domanda sia stata allegata la pagina di copertina contenente il numero EudraCT, stampata dall'Osservatorio. Quest'ultima costituisce la ricevuta dell'inserimento telematico dei dati.

6.1.2.2 Informazioni relative al medicinale sperimentale (IMP / PeIMP)[15]

Ai comitati etici vanno inviate le seguenti informazioni:

1) al comitato etico della struttura che deve esprimere il parere unico, ove opera lo sperimentatore coordinatore della sperimentazione (o lo sperimentatore principale, in caso di sperimentazione monocentrica), deve essere inviata la documentazione elencata di seguito, che fa riferimento a quanto riportato nell'allegato 1 (tra parentesi i riferimenti):

- Dossier per lo sperimentatore (IB) (v. paragrafo 4.1.5)
- Dossier del medicinale sperimentale (IMPD) (v. paragrafi 4.1.6 e 4.1.6.1)
  - Dati di qualità (v. paragrafo 4.1.6.1.1)
  - Dati non clinici di farmacologia e tossicologia (v. paragrafo 4.1.6.1.2)
  - Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico (v. paragrafo 4.1.6.1.3)
  - Analisi rischio / beneficio assoluto (v. paragrafo 4.1.6.1.4)
- IMPD semplificato, nei casi previsti (v. paragrafi 4.1.6 e 4.1.6.2).

Nei casi di utilizzazione di ulteriori prodotti medicinali non sperimentali (NIMP) è necessario attenersi quanto previsto dal paragrafo 4.1.7 dell'allegato 1.

2) Agli altri comitati etici della sperimentazione multicentrica, che debbono accettare o rifiutare il parere unico, deve essere inviata la documentazione elencata di seguito, che fa riferimento a quanto riportato nell'allegato 1 (tra parentesi i riferimenti):

- Dossier per lo sperimentatore (IB) (v. paragrafo 4.1.5)
- Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico, se non già compresi nell'IB (v. 4.1.6.1.3)
- Analisi rischio / beneficio, se non già compresa nell'IB (v. 4.1.6.1.4)

[15] Per PeIMP (Product equivalent to the IMP) si intende quanto previsto ai paragrafi 3 e 4.1.7, nonchè tabella I dell'allegato 1 al presente decreto.

Nel caso l'IMP abbia una AIC in uno Stato membro della Comunità europea e il prodotto debba essere utilizzato in accordo all'autorizzazione, il dossier per lo sperimentatore (IB) potrà essere sostituito dall'RCP. Tale RCP dovrà essere tradotto in italiano o almeno in inglese.

6.1.2.3 Il protocollo di sperimentazione clinica

Il contenuto del protocollo deve rispettare quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica di cui al decreto ministeriale 15 luglio 1997, recante "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali". La versione da sottoporre alla valutazione del comitato etico deve comprendere tutti gli emendamenti già stabiliti al momento della presentazione e una definizione di conclusione dello studio. Se la conclusione non coincide con l'ultima visita dell'ultimo paziente arruolato, il promotore deve fornire opportuna motivazione.

Il protocollo deve essere identificato da:

- un titolo;
- un codice attribuito dal promotore, specifico per tutte le versioni;
- il numero e la data della versione, che saranno aggiornati in caso di emendamento;
- eventuali titoli abbreviati.

Il protocollo deve essere firmato dal promotore al momento dell'invio della domanda di parere e dallo sperimentatore principale prima dell'inizio dello studio

Il protocollo deve contenere tra l'altro:

- una previsione dei rischi e benefici;
- una giustificazione per l'eventuale inclusione di soggetti incapaci di fornire il proprio consenso o di particolari popolazioni di soggetti (per esempio minorenni);
- quando necessario, il protocollo deve contenere la descrizione di un programma di assistenza sanitaria aggiuntiva per i soggetti al termine della loro partecipazione allo studio, se diversa dalla pratica clinica corrente in relazione alle condizioni patologiche dei soggetti;
- la procedura da seguire per sottoporre il consenso informato con specifiche particolari nei soggetti che sono (temporaneamente o permanentemente) incapaci di dare il proprio consenso oppure quando è previsto il coinvolgimento di un testimone imparziale;
- una descrizione di considerazioni etiche relative alla sperimentazione, che non deve limitarsi alla dichiarazione di conformità ai principi etici ma deve approfondire le eventuali problematiche etiche connesse con la sperimentazione stessa.

Oltre al protocollo completo redatto in italiano o in lingua inglese, deve essere presentato un riassunto del protocollo (sinossi) in lingua italiana.

Il protocollo potrebbe includere uno o più sottostudi, da svolgersi in tutti i centri clinici o soltanto in alcuni di essi. La lettera di trasmissione che accompagna la richiesta al comitato etico dovrà evidenziare la presenza di eventuali sottostudi; il promotore indicherà i dettagli dei sottostudi nell'apposita sezione del modulo di domanda (Appendice 5) e nella documentazione a supporto della richiesta di parere.

6.1.2.4 Metodologia di arruolamento

Le procedure per l'arruolamento dei soggetti come pure la selezione di gruppi di particolari soggetti devono essere descritte in dettaglio nel protocollo di studio.
Quando l'arruolamento di soggetti avviene tramite informazione al pubblico, copia del materiale utilizzato deve essere allegato al resto della documentazione, compreso ogni stampato e registrazione audio e/o video.
Tali forme di arruolamento:
a) debbono specificare la struttura ove si svolge la sperimentazione;
b) debbono essere approvate preventivamente dal comitato etico di detta struttura;
c) non debbono citare il nome del farmaco e/o della sostanza in sperimentazione;
d) debbono comunque rispettare le norme vigenti sulla pubblicità dei medicinali.

Devono essere inoltre descritte le procedure proposte per la gestione delle risposte di adesione, comprese quelle relative alle informazioni da fornire ai soggetti che hanno aderito ma che non possono essere inclusi nello studio.

Qualora il materiale destinato all'arruolamento tramite informazione pubblica venga divulgato tramite mezzi di comunicazione ad ampia diffusione (es. pubblicazione su giornali o riviste distribuiti su tutto il territorio nazionale) il comitato etico competente per la valutazione è quello che esprime il parere unico.
Il comitato etico del centro collaboratore è tenuto ad approvare il materiale per l'informazione al pubblico che sarà utilizzato localmente, all'interno delle strutture sanitarie di competenza.

Nell'Appendice 13 vengono definite ulteriori regole e informazioni su argomenti da considerare in relazione al tipo di studio e all'informazione prevista per il pubblico.

6.1.2.5 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato

Tutte le informazioni relative alla sperimentazione devono essere fornite al soggetto e/o ai genitori/al rappresentante legale, nei casi dettagliati nell'articolo 4 e 5 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 (sperimentazione clinica sui minori o su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato), prima della decisione di partecipare o meno alla sperimentazione e devono essere presentate insieme con il modulo per il consenso informato.
Le informazioni devono essere basate sui principi espressi nell'allegato al decreto ministeriale 15 luglio 1997 (Linee guida per la Buona Pratica Clinica). Devono inoltre contenere una descrizione delle misure da adottare per l'assistenza del soggetto al termine della sua partecipazione allo studio, qualora siano necessarie delle cure aggiuntive in seguito alla sua partecipazione nello studio e se tali cure differiscono da quelle normalmente previste per le sue condizioni cliniche.

Il modulo informativo consegnato al soggetto e/o ai genitori/rappresentante legale deve essere scritto in un linguaggio conciso, chiaro e comprensibile.

Tutte le misure adottate per la salvaguardia della *privacy* del soggetto e la tutela dei dati personali devono essere in linea con quanto previsto dal decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196. Devono essere fornite informazioni su:
- come verranno codificati, archiviati e protetti i dati relativi all'identità del soggetto e ai suoi materiali biologici (o ogni altro registrato);

- quali saranno le persone che avranno accesso alle liste codificate, dove e per quanto tempo tali liste saranno conservate, chi sarà responsabile di tale conservazione, in accordo al summenzionato decreto.

Deve inoltre essere specificato il diritto del soggetto di poter richiedere la situazione aggiornata dei dati registrati che lo riguardano ed eventuali correzioni di errori, nonché di sapere chi sarà il responsabile della conservazione dei dati e chi né avrà accesso.

Il soggetto deve essere informato sulla possibilità di ritirare il proprio consenso senza fornire alcuna giustificazione e di richiedere che tutti i campioni precedentemente raccolti ed identificabili siano distrutti, per evitare analisi future. Le informazioni dovranno includere una dichiarazione che stabilisca, in caso di ritiro del consenso da parte del soggetto, che nessuna nuova informazione sarà raccolta e aggiunta ai dati esistenti o alle banche dati.

Deve essere indicata una persona di riferimento dalla quale poter ottenere ulteriori informazioni sullo studio, sui diritti dei partecipanti e su chi interpellare in caso di danni correlati alla partecipazione alla sperimentazione.

Qualora venga utilizzata una procedura di consenso testimoniato, devono essere descritte le modalità per la selezione del testimone, per fornire le informazioni e per l'ottenimento del consenso.

In caso di pazienti con incapacità temporanea, deve essere descritta la procedura per ottenere il consenso da parte del rappresentante legale. Tale procedura specificherà che il consenso dovrà essere nuovamente richiesto al paziente quando egli avrà riacquistata la capacità di intendere e quali informazioni gli verranno fornite in quel caso.

Il modulo utilizzato per verificare che le informazioni siano state fornite e che il soggetto abbia accettato (firmando il consenso informato) deve contenere almeno i seguenti tre elementi:

- consenso di partecipare allo studio;
- consenso di rendere le informazioni confidenziali personali disponibili (accesso diretto) per il controllo e la garanzia di qualità da parte di personale del promotore, da parte di una organizzazione privata designata dal promotore (di cui all'articolo 20, comma 3 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) o da parte dell'AIFA e di altre Autorità regolatorie per lo svolgimento delle attività ispettive;
- consenso all'archiviazione di informazioni codificate e di trasmissione delle stesse al di fuori dell'Italia o della Comunità europea (se previsto).

L'Appendice 14 fornisce ulteriori dettagli ed esempi su argomenti che devono essere contenuti nel foglio informativo rivolto al soggetto, in relazione al tipo di studio.

6.1.2.6 Qualifiche dello sperimentatore

Le qualifiche dello sperimentatore principale devono essere descritte in un curriculum vitae aggiornato e/o in altri appositi documenti da cui si evincano informazioni sulle esperienze

acquisite nel settore scientifico oggetto di sperimentazione e nel settore della metodologia di sperimentazioni secondo le Norme di Buona Pratica Clinica (GCP) o comunque di esperienze maturate nell'ambito degli studi clinici nonché dell'assistenza ai pazienti.
Inoltre, devono essere evidenziati tutti gli aspetti particolari, come gli interessi economici che potrebbero influenzare l'imparzialità dello sperimentatore principale. A tale scopo si fornisce un fac – simile per la dichiarazione sul conflitto di interessi (appendice 15); tale modello può essere utilizzato come riferimento.
Il comitato etico valuta questi aspetti nonché la idoneità della struttura, l'adeguatezza delle risorse, del personale e dei laboratori.
Ai fini della valutazione da parte del comitato etico dell'idoneità del sito sperimentale e degli sperimentatori alla conduzione della sperimentazione, lo sperimentatore principale deve presentare al comitato etico, se esistenti, i verbali ispettivi e la relativa lettera riassuntiva dell'AIFA o di altri Ispettorati UE/Paesi terzi, comprensiva di eventuali prescrizioni, ricevuti nell'ultimo triennio, fatte salve le necessarie misure per la eventuale salvaguardia delle norme sulla confidenzialità.
Al fine di consentire al promotore la valutazione della conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica del sito sperimentale prima di deciderne il coinvolgimento nella sperimentazione, il promotore può chiedere allo sperimentatore principale, se esistenti, le note riassuntive/conclusioni dell'AIFA o di altri Ispettorati UE/Paesi terzi inerenti alle eventuali ispezioni effettuate presso lo stesso sito sperimentale o comunque presso lo stesso sperimentatore nell'ultimo triennio, fatta salva la necessità da parte dello sperimentatore di criptare gli elementi che possano far risalire alla identificazione di altri promotori.

6.1.2.7 Assicurazione

Il comitato etico deve ricevere copia della documentazione attestante la copertura assicurativa nel caso di danni o decesso dei soggetti in studio nonché le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile del promotore e dello sperimentatore.

6.1.2.8 Accordi finanziari

E' responsabilità del comitato etico nell'esprimere il parere tenere in considerazione la congruità dei compensi agli sperimentatori e delle eventuali indennità dei soggetti dello studio, come pure di tutti gli aspetti rilevanti di ogni accordo tra il promotore e il centro.
Si precisa che l'eventuale indennità per "mancato guadagno" è possibile solo per i volontari sani partecipanti alla sperimentazione. Per quanto concerne l'eventuale rimborso delle spese sostenute dai pazienti per recarsi nel centro di sperimentazione, si ritiene sia prevedibile solo se la sperimentazione clinica venga svolta in centri altamente specializzati (presenti solo in alcune Regioni) e coinvolga patologie particolari o rare, determinando la necessità di lunghi tragitti da parte dei pazienti. In tal caso, l'eventualità di una copertura economica per le spese "vive" sostenute e documentate dai pazienti coinvolti nello studio può essere presa in considerazione, fatta salva la necessità che la procedura di rimborso passi attraverso l'amministrazione della struttura e venga preventivamente approvata dal comitato etico.

6.1.2.9 Coinvolgimento di altri centri e/o altri Paesi

Il promotore deve presentare nel modulo di domanda (*CTA form*) la lista dei centri previsti, il nome e la qualifica degli sperimentatori principali ed il numero di soggetti da includere nella sperimentazione in Italia, oltre a delle brevi informazioni circa l'inclusione di centri in altri Stati membri o in Paesi terzi.

Qualora il promotore decida di attivare nuovi centri sperimentali in Italia, successivamente al rilascio del parere unico favorevole, un emendamento non sostanziale andrà notificato al comitato etico del centro che ha rilasciato il parere unico. Alla lettera di trasmissione con le motivazioni dell'emendamento andrà allegata copia del modulo di domanda aggiornato.

6.1.2.10 Informazioni relative agli esiti delle ispezioni GCP ricevute dal promotore

Ai fini della valutazione della affidabilità del promotore da parte del comitato etico che rilascia il parere unico e della affidabilità dei dati delle sperimentazioni citati nella documentazione presentata al comitato etico, il promotore deve presentare al comitato etico stesso, se esistenti:

1. le lettere riassuntive dell'AIFA comprensive di eventuali prescrizioni dell'AIFA stessa, relative ai verbali ispettivi ricevuti nell'ultimo triennio sulle sperimentazioni inerenti al programma di sviluppo clinico relativo all'IMP, ovunque sia stato sperimentato.
2. le lettere riassuntive dell'AIFA, comprensive di eventuali prescrizioni inerenti all'ispezione di sistema sulla struttura del promotore, ricevute nell'ultimo triennio.
3. Nei casi in cui tutti i compiti e funzioni del promotore siano demandati ad una Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO), di cui all'art. 20 comma 3 del decreto legislativo n. 211 del 2003, questa è tenuta a presentare la documentazione ricevuta dall'AIFA di cui ai punti uno e due.

6.2. Durante la conduzione della sperimentazione clinica

Il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 descrive le informazioni da inviare durante la conduzione dello studio al comitato etico per revisione o informazione.
Queste informazioni comprendono nuovi eventi correlati alla conduzione dello studio o allo sviluppo dell'IMP (quando questi eventi sono tali da influire sulla sicurezza del soggetto), segnalazioni di reazioni avverse, eventuale sospensione temporanea o conclusione anticipata dello studio da parte del promotore, e così via.
Inoltre, il promotore e/o lo sperimentatore sono tenuti a presentare ai comitati etici che ne dovessero fare richiesta ogni ulteriore informazione necessaria per una completa e continua revisione dello studio, in accordo a quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica di cui al decreto ministeriale 15 luglio 1997.

6.2.1 Emendamenti

Il promotore è obbligato dall'articolo 10 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 a sottoporre al comitato etico ogni emendamento sostanziale al protocollo, presentando ogni documento rilevante a supporto di tali emendamenti secondo le procedure descritte nell'allegato 1.

Il promotore non può mettere in atto tali emendamenti senza un parere favorevole del comitato etico, a meno che le modifiche non consistano in misure di sicurezza urgenti per la protezione dei soggetti dello studio (v. sezione 4.2.8 dell'allegato 1).
Tuttavia, nei casi indicati nell'Appendice 4, lettera 2, l'emendamento dovrà essere sottoposto esclusivamente al comitato etico che ha espresso il parere unico; nel caso indicato nell'Appendice 4, lettera 3, l'emendamento dovrà essere sottoposto esclusivamente al comitato etico del centro collaboratore interessato; nei casi indicati nell'Appendice 4, lettera 4, l'emendamento dovrà essere comunicato ai comitati etici interessati, ma, pur essendo sostanziale, non necessiterà del parere del comitato etico per l'attuazione.

I criteri per considerare un emendamento come sostanziale, il formato e i contenuti della domanda da presentare per l'emendamento sono descritti nel paragrafo 4.2.3 e 4.2.4 dell'allegato 1 al presente decreto nonché nell'Appendice 4. La domanda di emendamento definito sostanziale va inoltrata contemporaneamente tramite il medesimo tipo di modulo (v. Appendice 9) al comitato etico e all'Autorità competente.

Gli emendamenti sostanziali devono essere identificati (tramite numero di codice dell'emendamento attribuito dal promotore, versione e data) e firmati dal promotore.

Devono essere inoltre indicati i motivi che hanno portato all'emendamento e presentati tutti i documenti nella versione aggiornata, compresa ogni nuova versione del dossier per lo sperimentatore (o l'RCP nei casi previsti nel paragrafo 4.1.5 dell'allegato 1 al presente decreto) e una nuova analisi rischio / beneficio, ove applicabile. Devono essere ripresentati solo i documenti rilevanti nuovi, facendo chiaro riferimento a quelli già inviati.

Le modifiche al protocollo potrebbero comportare una variazione nel modulo informativo per il soggetto, in tal caso ogni nuova informazione per il soggetto deve essere allegata. Se dovesse essere necessario ottenere un nuovo consenso informato dai soggetti coinvolti dovrà essere descritta la procedura.

Quando necessario, l'emendamento deve essere accompagnato dalla descrizione delle possibili conseguenze per la valutazione dei risultati ottenuti dai soggetti già inclusi nello studio e da un approfondimento sulla validità e sulla possibilità di utilizzo dei dati registrati e conservati fino a quel momento.

Gli emendamenti non sostanziali devono essere gestiti in accordo a quanto espresso nell'allegato 1 (v. paragrafo 4.2.2).

La documentazione relativa agli emendamenti deve essere conservata presso il promotore e presso il centro sperimentale e deve essere resa disponibile su richiesta e per ogni ispezione.

6.2.2 Misure di sicurezza e reazioni avverse gravi

Il promotore deve assicurare che tutte le informazioni rilevanti relative alle reazioni avverse gravi e inattese e a tutte le altre problematiche che possano influenzare sia la sicurezza dei soggetti che il regolare svolgimento della sperimentazione clinica vengano riportate al comitato etico, in accordo alle disposizioni definite nell'art. 17 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

Non debbono essere trasmesse al comitato etico le informazioni relative ai semplici eventi avversi (cioè quelli che non costituiscono sospetto di reazione avversa grave e inattesa). In caso di decesso del soggetto partecipante alla sperimentazione, lo sperimentatore ne dà comunicazione al Promotore della sperimentazione clinica e al Comitato etico fornendo ogni informazione aggiuntiva ritenuta rilevante ai fini della valutazione del profilo di sicurezza del farmaco (art. 16 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211).

6.2.3 Revoca del parere da parte del comitato etico

a) Revoca del parere unico

Il comitato etico del centro clinico ove opera lo sperimentatore coordinatore, che ha rilasciato il parere unico favorevole, può revocare il suddetto parere, in maniera temporanea o definitiva, qualora abbia ragioni obbiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda oppure sia in possesso di informazioni che possano sollevare dubbi sul piano etico, scientifico e della sicurezza di sperimentazioni cliniche già autorizzate.
Il comitato etico è tenuto ad informare della revoca del parere il promotore e a chiedere le valutazioni del promotore e dello sperimentatore, tranne in caso di pericolo immediato.
Il comitato etico è tenuto altresì ad informare della revoca del parere unico l'Autorità competente del centro clinico per il quale opera che, a sua volta, provvederà a disporre la revoca della propria autorizzazione e a mettere in atto tutte le procedure descritte nel paragrafo 4.2.9 dell'allegato 1.

La revoca del parere unico fa decadere l'accettazione di detto parere da parte degli altri comitati etici partecipanti alla sperimentazione e ne determina automaticamente la revoca delle autorizzazioni nei singoli centri. In caso di urgenza ai fini di cui sopra, il comitato etico che ha rilasciato il parere unico e lo revoca dovrà informare tempestivamente l'AIFA e tutti i comitati etici dei centri partecipanti.

Nei casi in cui l'Autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione sia stata l'ISS il comitato etico è tenuto ad informare tale autorità della revoca del parere favorevole.

Il comitato etico del centro clinico che ha revocato il parere unico trasmette all'Osservatorio le informazioni della revoca compilando i dati del modulo riportato in fac-simile nell'Appendice 7. Tale modulo deve essere stampato e inviato all'AIFA entro 30 giorni dalla decisione del comitato etico.

b) Revoca dell'accettazione del parere unico

analoga procedura a quella di cui al punto a) viene seguita nel caso di revoca dell'accettazione del parere unico da parte del/i comitato/i etico/i collaboratore/i le cui conseguenze sono limitate al centro per il quale era stata espressa l'accettazione.

6.3 Adempimenti a seguito della conclusione o dell'interruzione della sperimentazione clinica

La conclusione dello studio in Italia e/o nel mondo, intesa come ultima visita per l'ultimo soggetto (se intesa diversamente deve essere definita nel protocollo), deve essere notificata entro 90 giorni dal promotore ai comitati etici coinvolti, tramite l'inserimento dei dati dell'appendice 12 nell'Osservatorio, in accordo a quanto previsto dall'articolo 10 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

In caso di conclusione anticipata o di decisione di interruzione definitiva successiva ad una sospensione temporanea la suddetta notifica dovrà essere inoltrata per via cartacea ai comitati etici interessati entro 15 giorni.

Nel caso in cui per gravi ragioni, ad esempio problemi di sicurezza o mancanza di efficacia, il promotore sospenda temporaneamente uno studio (interruzione del trattamento dei soggetti già coinvolti nello studio oppure interruzione del reclutamento di nuovi soggetti) i comitati etici dovranno essere informati il più presto possibile, e comunque non oltre 15 giorni, tramite il modulo per la comunicazione degli emendamenti sostanziali riportato in fac - simile nell'Appendice 9.

Al termine della sperimentazione il promotore dovrà inviare un riassunto della relazione clinica dello studio ai comitati etici e all'AIFA, inserendo tali informazioni nella sezione "Risultati" dell'Osservatorio non appena saranno disponibili e comunque entro dodici mesi dalla conclusione *in toto* dello studio nel mondo[16].

Se in seguito al completamento dello studio l'analisi rischio-beneficio dovesse risultare cambiata questa dovrà essere resa nota ai comitati etici; qualora ne derivino conseguenze sul *follow-up* previsto per i soggetti che hanno partecipato dovranno essere descritte le azioni successive.

7. Ruolo della segreteria tecnico – scientifica del comitato etico nella gestione delle comunicazioni all'Osservatorio

La segreteria tecnico – scientifica adotta le misure più idonee a favorire la diffusione di informazioni riguardanti le attività del comitato etico, anche attraverso la bacheca disponibile nel sito internet dell'Osservatorio, ad esempio per depositare, aggiornare e diffondere requisiti relativi al consenso informato o ogni altra informazione o documento utile ai promotori per la preparazione della domanda di parere.

La segreteria tecnico – scientifica è tenuta ad inserire nell'Osservatorio, entro trenta giorni dalla decisione, i dati relativi a:

- parere unico favorevole o sfavorevole e revoca del parere unico (appendici 6 e 7);
- accettazione o rifiuto del parere unico, o revoca dell'accettazione da parte del comitato etico collaboratore (appendice 8);
- rilascio di parere su emendamento sostanziale (appendice 4 e v. paragrafo 6.2.1).

La segreteria tecnico – scientifica del comitato etico che esprime il parere unico verifica che le informazioni notificate all'Osservatorio siano consistenti con la documentazione cartacea fornita dal promotore. In questo modo la segreteria tecnico – scientifica garantisce la convalida dei dati notificati in formato elettronico, in particolare:

- le informazioni incluse nel modulo di domanda (appendice 5) e i documenti allegati (si veda la lista di controllo Ia dell'appendice 5);

[16] Qualora non diversamente specificato nel protocollo, per conclusione *in toto* si intende l'ultima visita dell'ultimo paziente arruolato in tutti i Paesi partecipanti, sia europei che extra europei.

- le informazioni contenute nel modulo di comunicazione degli emendamenti sostanziali (appendice 9) e i documenti eventualmente allegati (ad esempio la nuova versione del protocollo, ove le modifiche siano state così ampie e/o sostanziali da avere giustificato una nuova versione).

Inoltre, la segreteria tecnico-scientifica di ogni comitato etico ha il compito di accertare che il promotore abbia trasmesso all'Osservatorio le comunicazioni di avvio e conclusione della sperimentazione nel centro clinico di competenza (appendici 10 e 11), secondo quanto indicato nel paragrafo 5 dell'allegato 1 al presente decreto.
Nei casi di sperimentazioni di natura non commerciale, il rappresentante legale dell'ente promotore è tenuto ad individuare un referente per l'Osservatorio responsabile della trasmissione delle informazioni di competenza del promotore. Nel caso la sperimentazione sia promossa da una struttura sanitaria che non abbia individuato il referente all'interno della segreteria scientifica del comitato etico, questi andrà individuato dal rappresentante legale della struttura tramite richiesta di password di accesso specifica per il profilo di promotore. La procedura per richiedere la password è descritta nell'Osservatorio (https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/nuovi_utenti.htm).
Per quanto riguarda il registro nazionale dei comitati etici è cura della segreteria tecnico-scientifica garantire l'aggiornamento nell'Osservatorio, entro venti giorni, dei dati anagrafici e della composizione del comitato etico nonché la comunicazione dell'eventuale cessazione dell'attività dello stesso, secondo le modalità indicate nell'Osservatorio.

Lista delle appendici

Appendice 1	Sezioni tratte dal documento tecnico comune (Common Technical Document - CTD) relative ai dati di qualità del medicinale sperimentale (IMP) e dell'equivalente al medicinale sperimentale (PeIMP)
Appendice 2	Sezioni tratte dal Documento tecnico comune (Common Technical Document - CTD) relative ai dati non clinici di farmacologia e tossicologia dell'IMP/PeIMP
Appendice 3	Sezioni tratte dal Documento tecnico comune (Common Technical Document - CTD) relative a sperimentazioni cliniche e a precedenti usi dell'IMP/PeIMP nell'uomo
Appendice 4	Esempi di elementi caratterizzanti le sperimentazioni per i quali è probabile che gli emendamenti abbiano la caratteristica di sostanziali
Appendice 5	Modello di domanda di autorizzazione alle Autorità competenti e di parere ai comitati etici per la sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano
Appendice 6	Modello di comunicazione del parere unico favorevole o sfavorevole
Appendice 7	Modello di comunicazione di revoca del parere unico
Appendice 8	Modello di comunicazione al promotore della decisione del comitato etico del centro collaboratore relativa al parere unico (accettazione o rifiuto o revoca dell'accettazione)
Appendice 9	Modello di domanda di autorizzazione alle Autorità competenti e di parere ai comitati etici per un emendamento sostanziale
Appendice 10	Modello di dichiarazione di apertura/ritiro del singolo centro clinico
Appendice 11	Modello di dichiarazione di conclusione della sperimentazione nel singolo centro clinico
Appendice 12	Modello di dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica
Appendice 13	Informazioni al pubblico per il reclutamento dei soggetti dello studio e ulteriori procedure da comunicare ai comitati etici
Appendice 14	Contenuto delle informazioni ai soggetti
Appendice 15	Modello di dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello sperimentatore

Appendice 1

SEZIONI TRATTE DAL DOCUMENTO TECNICO COMUNE[1] (COMMON TECHNICAL DOCUMENT – CTD) RELATIVE AI DATI DI QUALITA' DEL MEDICINALE SPERIMENTALE (IMP) E DELL'EQUIVALENTE AL MEDICINALE SPERIMENTALE (PeIMP[2])

La presente appendice deve essere utilizzata come riferimento per la compilazione dell'IMPD (Dossier del medicinale sperimentale) secondo quanto previsto dal paragrafo 4.1.6.1.1 dell'allegato 1. Laddove applicabile il promotore deve altresì fare riferimento alla linea guida della Commissione europea del marzo 2006 "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning Investigational Medicinal Products in clinical trials (CHMP/QWP/185401 final)."

2.1.S Principio attivo

2.1.S.1 Informazioni generali

2.1.S.1.1 Nomenclatura
2.1.S.1.2 Struttura[3]
2.1.S.1.3 Proprietà generali

2.1.S.2 Produzione

2.1.S.2.1 Produttore/i
2.1.S.2.2 Descrizione del processo di produzione e dei controlli di processo
2.1.S.2.3 Controllo dei materiali
2.1.S.2.4 Controlli degli stadi critici e dei prodotti intermedi
2.1.S.2.5 Convalida del processo e/o valutazione
2.1.S.2.6 Sviluppo del processo di produzione

2.1.S.3 Caratterizzazione[4]

2.1.S.3.1 Spiegazione della struttura e altre caratteristiche
2.1.S.3.2 Impurezze

2.1.S.4 Controllo del principio attivo

2.1.S.4.1 Specifiche
2.1.S.4.2 Procedure analitiche
2.1.S.4.3 Convalida delle procedure analitiche
2.1.S.4.4 Analisi del lotto
2.1.S.4.5 Giustificazione delle specifiche

---

[1] Norme che regolano i prodotti medicinali nell'Unione Europea – Volume 2B: Nota per i richiedenti. Informazioni dettagliate e aggiornate sono accessibili dal sito web della Commissione europea: *http://pharmacos.eudra.org*.
[2] Nota bene: come previsto dal paragrafo 4.1.7 dell'allegato 1, al PeIMP si applicano tutte le norme previste per l'IMP compresa la necessità di fornire le medesime informazioni.
[3] Per i prodotti di terapia genica o terapia cellulare somatica il termine "struttura" o "strutturale" viene utilizzato nel senso di "identità" come definito nel paragrafo 4.1.6.1 dell'allegato 1.
[4] Per i prodotti di terapia genica o terapia cellulare somatica il termine "caratterizzazione" si riferisce all'insieme di caratteristiche di "identità" utilizzate per definire il prodotto.

2.1.S.5 Sostanze standard o materiali di riferimento

2.1.S.6 Sistemi di chiusura dei contenitori

2.1.S.7 Stabilità

2.1.P Prodotto medicinale

2.1.P.1 Descrizione e composizione del prodotto medicinale

2.1.P.2 Sviluppo farmaceutico

2.1.P.2.1 Componenti del prodotto medicinale
2.1.P.2.1.1 Principio attivo
2.1.P.2.1.2 Eccipienti

2.1.P.2.2 Prodotto medicinale
2.1.P.2.2.1 Sviluppo della formulazione
2.1.P.2.2.2 Sovradosaggi
2.1.P.2.2.3 Proprietà fisico-chimiche e biologiche

2.1.P.2.3 Sviluppo del processo produttivo
2.1.P.2.4 Sistemi di chiusura dei contenitori
2.1.P.2.5 Requisiti microbiologici
2.1.P.2.6 Compatibilità

2.1.P.3 Produzione

2.1.P.3.1 Produttore/i
2.1.P.3.2 Lotto standard
2.1.P.3.3 Descrizione del processo produttivo e dei controlli di processo
2.1.P.3.4 Controlli degli stadi critici e degli intermedi
2.1.P.3.5 Convalida di processo e/o valutazione

2.1.P.4 Controllo degli eccipienti

2.1.P.4.1 Specifiche
2.1.P.4.2 Procedure analitiche
2.1.P.4.3 Convalida delle procedure analitiche
2.1.P.4.4 Giustificazione delle specifiche
2.1.P.4.5 Eccipienti di origine umana o animale
2.1.P.4.6 Nuovi eccipienti

2.1.P.5 Controllo del prodotto medicinale

2.1.P.5.1 Specifiche
2.1.P.5.2 Procedure analitiche
2.1.P.5.3 Convalida delle procedure analitiche
2.1.P.5.4 Analisi del lotto
2.1.P.5.5 Caratterizzazione delle impurezze
2.1.P.5.6 Giustificazione delle specifiche

2.1.P.6 Sostanze standard o materiali di riferimento

2.1.P.7 Sistemi di chiusura dei contenitori

Appendice 2

SEZIONI TRATTE DAL DOCUMENTO TECNICO COMUNE[1] (COMMON TECHNICAL DOCUMENT – CTD) RELATIVE AI DATI NON CLINICI DI FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA DELL'IMP/PeIMP[2]

La presente appendice deve essere utilizzata come riferimento per la compilazione dell'IMPD (Dossier del medicinale sperimentale) secondo quanto previsto dal paragrafo 4.1.6.1.2 dell'allegato 1.

2.2.1 Farmacodinamica

- 2.2.1.1 Breve riassunto
- 2.2.1.2 Farmacodinamica primaria
- 2.2.1.3 Farmacodinamica secondaria
- 2.2.1.4 Sicurezza farmacologica
- 2.2.1.5 Interazione farmacodinamica
- 2.2.1.6 Discussione e conclusioni

2.2.2 Farmacocinetica

- 2.2.2.1 Breve riassunto
- 2.2.2.2 Metodi di analisi
- 2.2.2.3 Assorbimento
- 2.2.2.4 Distribuzione
- 2.2.2.5 Metabolismo
- 2.2.2.6 Escrezione
- 2.2.2.7 Interazioni farmacologiche farmacocinetiche
- 2.2.2.8 Atri studi di farmacocinetica
- 2.2.2.9 Discussione e conclusioni comprendenti valutazioni di tossicocinetica

2.2.3 Tossicologia

- 2.2.3.1 Breve riassunto
- 2.2.3.2 Tossicità per singola dose
- 2.2.3.3 Tossicità per dose ripetuta[3]

---

[1] Norme che regolano i prodotti medicinali nell'Unione Europea – Volume 2B: Nota per i richiedenti. Informazioni dettagliate e aggiornate sono accessibili dal sito web della Commissione europea: *http://pharmacos.eudra.org*.

[2] Nota bene: come previsto dal paragrafo 4.1.7 dell'allegato 1, al PeIMP si applicano tutte le norme previste per l'IMP compresa la necessità di fornire le medesime informazioni.

[3] Queste sezioni devono essere supportate da valutazioni tossicocinetiche.

2.2.3.4 Genotossicità[4]

2.2.3.4.1 In vitro
2.2.3.4.2 In vivo[2]

2.2.3.5 Carcinogenicità[2]
2.2.3.6 Tossicità della riproduzione e dello sviluppo[2]
2.2.3.7 Tollerabilità locale
2.2.3.8 Altri studi di tossicità[5]
2.2.3.9 Discussione e conclusioni

[4] Per terapie geniche, mutagenesi inserzionale.
[5] Per terapie geniche, studi di biodistribuzione, persistenza ed integrazione, e valutazione della trasmissione involontaria di vettori alla linea germinale. Studi di immunotossicità, per terapie cellulari somatiche e terapie geniche.

Appendice 3

SEZIONI TRATTE DAL DOCUMENTO TECNICO COMUNE[1] (COMMON TECHNICAL DOCUMENT – CTD) RELATIVE A SPERIMENTAZIONI CLINICHE E A PRECEDENTI USI DELL'IMP/PeIMP[2] NELL'UOMO

La presente appendice deve essere utilizzata come riferimento per la compilazione dell'IMPD (Dossier del medicinale sperimentale) secondo quanto previsto dal paragrafo 4.1.6.1.3 dell'allegato 1.

2.3.1 Farmacologia clinica
- 2.3.1.1 Breve riassunto
- 2.3.1.2 Meccanismo di azione primaria
- 2.3.1.3 Effetti farmacologici secondari
- 2.3.1.4 Interazioni farmacodinamiche

2.3.2 Farmacocinetica clinica
- 2.3.2.1 Breve riassunto
- 2.3.2.2 Assorbimento
- 2.3.2.3 Distribuzione
- 2.3.2.4 Eliminazione
- 2.3.2.5 Farmacocinetica dei metaboliti attivi
- 2.3.2.6 Relazione concentrazione plasmatica-effetto
- 2.3.2.7 Dosaggio e tempo-dipendenza
- 2.3.2.8 Popolazioni speciali di pazienti
- 2.3.2.9 Interazioni

2.3.3 Esposizione nell'uomo
- 2.3.3.1 Breve riassunto
- 2.3.3.2 Panoramica su sicurezza ed efficacia
- 2.3.3.3 Studi su volontari sani
- 2.3.3.4 Studi su pazienti
- 2.3.3.5 Precedenti esperienze nell'uomo

2.3.4 Determinazione dei rischi e dei benefici

3 Appendici

[1] Norme che regolano i prodotti medicinali nell'Unione Europea – Volume 2B: Nota per i richiedenti. Informazioni dettagliate e aggiornate sono accessibili dal sito web della Commissione europea: *http://pharmacos.eudra.org*.

[2] Nota bene: come previsto dal paragrafo 4.1.7 dell'allegato 1, al PeIMP si applicano tutte le norme previste per l'IMP compresa la necessità di fornire le medesime informazioni.

Appendice 4

ESEMPI DI ELEMENTI CARATTERIZZANTI LE SPERIMENTAZIONI PER I QUALI E' PROBABILE CHE GLI EMENDAMENTI ABBIANO LA CARATTERISTICA DI SOSTANZIALI

La presente appendice deve essere utilizzata come riferimento in caso di emendamenti alla sperimentazione secondo quanto previsto dalla sezione 4.2.3 dell'allegato 1.

Emendamenti sostanziali alla conduzione dello studio clinico possono scaturire da modifiche al protocollo oppure da nuove informazioni di carattere scientifico. Gli emendamenti allo studio vengono classificati "sostanziali" dal promotore quando si ritiene che possano avere un probabile impatto significativo su uno o più dei seguenti aspetti:

- la sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici della sperimentazione;
- il valore scientifico dello studio;
- la conduzione o la gestione dello studio;
- la qualità o la sicurezza di ogni IMP[1] utilizzato nello studio.

Gli elenchi che seguono riportano alcuni elementi caratterizzanti le sperimentazioni cliniche, relativamente ai quali è probabile che gli eventuali emendamenti abbiano il carattere di "sostanziale"; detti elenchi sono suddivisi in quattro differenti gruppi in relazione alle diverse procedure autorizzative cui debbono essere sottoposti.
La lista non è esaustiva perché un emendamento sostanziale potrebbe anche riguardare altri elementi caratterizzanti la sperimentazione, non contemplati in tali elenchi. Non tutti gli emendamenti della sperimentazione che riguardano gli elementi elencati devono essere sottoposti all'autorizzazione dell'Autorità competente e al parere del comitato etico ma soltanto quelli che rispondono ai criteri di "sostanzialità" sopra riportati; quelli che non rispondono ai criteri di sostanzialità debbono essere notificati al comitato etico senza attendere il parere.

1. Da sottoporre all'Autorità competente e al comitato etico del centro dove opera lo sperimentatore coordinatore e alle Autorità competenti e ai comitati etici collaboratori. Il comitato etico coordinatore esprime parere su tali emendamenti; il parere del comitato etico coordinatore deve essere accettato o rifiutato dai comitati etici satelliti.

1.1 Emendamenti relativi al protocollo

- Aspetti etici
- Tutela dei diritti, salute, benessere dei soggetti
- Procedure per la qualità dei dati
- Obiettivo dello studio

---

[1] Nota bene: come previsto dal paragrafo 4.1.7 dell'allegato 1, al PeIMP si applicano tutte le norme previste per l'IMP compresa la necessità di fornire le medesime informazioni.

- Disegno dello studio
- Consenso informato
- Procedure di arruolamento
- Misurazioni di efficacia
- Tempistica degli esami clinico-diagnostici
- Aggiunta o eliminazione di test o di misurazioni
- Numero dei partecipanti
- Intervallo di età dei partecipanti
- Criteri di inclusione
- Criteri di esclusione
- Monitoraggio della sicurezza
- Variazione dei criteri di sicurezza per interrompere il trattamento sperimentale
- Durata dell'esposizione al medicinale sperimentale
- Variazione di posologia del medicinale sperimentale
- Variazione del farmaco di confronto
- Analisi statistica
- Variazione della definizione di conclusione dello studio
- Modifiche al protocollo per risolvere i problemi evidenziati in itinere di sicurezza o di mancanza di efficacia

1.2 Variazioni allo studio clinico e dati sull'uso clinico qualora siano rilevanti per lo studio in corso, con particolare riferimento alle modificazioni della valutazione del rapporto rischio/beneficio *(le tematiche elencate in questo punto riguardano modifiche alle informazioni precedentemente sottoposte al comitato etico per l'espressione del parere; pertanto i comitati etici in questi casi dovranno esprimersi, dopo valutazione di tali nuovi elementi informativi, se sostanziali, sulla permanenza del parere favorevole a suo tempo rilasciato).*

- Sicurezza correlata allo studio clinico o esperienze cliniche con il prodotto medicinale sperimentale
- Risultati di nuovi test farmacologici clinici
- Nuove interpretazioni di test farmacologici clinici esistenti
- Risultati di nuovi studi clinici
- Nuove interpretazioni di dati da studi clinici esistenti
- Nuovi dati da esperienze cliniche con l'IMP
- Nuove interpretazioni di dati esistenti dall'esperienza clinica con l'IMP

2. Da sottoporre all'Autorità competente e al comitato etico dove opera lo sperimentatore coordinatore.
Solo il comitato etico coordinatore esprime parere su tali emendamenti.

2.1 Emendamenti relativi all'IMP

- Variazioni dei dati di qualità relativi all'IMP
- Variazione del nome o codice dell'IMP
- Materiale di confezionamento primario
- Produttori del principio attivo
- Processo di produzione del principio attivo
- Specifiche del principio attivo
- Produzione del prodotto medicinale
- Specifica di prodotto medicinale

- Specifica di eccipienti che possono influenzare gli effetti del prodotto
- Variazioni maggiori alla formulazione
- Modalità di conservazione
- Procedure di test del principio attivo
- Procedure di test del prodotto medicinale
- Procedure di test degli eccipienti non in farmacopea

2.2 Variazioni di farmacologia e tossicologia non clinica qualora queste siano rilevanti per lo studio in corso *(le tematiche elencate in questo punto riguardano modifiche alle informazioni precedentemente sottoposte al comitato etico per l'espressione del parere; pertanto il comitato etico in questi casi dovrà esprimersi, dopo valutazione di tali nuovi elementi informativi, se sostanziali, sulla permanenza del parere favorevole a suo tempo rilasciato).*

- Risultati di nuovi test farmacologici
- Nuove interpretazioni di test farmacologici esistenti
- Risultati di nuovi test di tossicità
- Nuove interpretazioni di test tossicologici esistenti
- Risultati di nuovi studi di interazione

2.3 Variazione dello sperimentatore coordinatore

3. Da sottoporre all'Autorità competente e al comitato etico del centro collaboratore interessato.
Il comitato etico del centro collaboratore esprime parere su tali emendamenti.

- Variazione dello sperimentatore principale

4. Da notificare alle Autorità competenti e ai comitati etici interessati, ma, pur essendo sostanziali, non necessitano del parere del comitato etico per l'attuazione.

4.1 Emendamenti relativi alla gestione dello studio

- Variazione del promotore o del rappresentante legale o della CRO alla quale sono stati assegnati compiti significativi

4.2 Emendamenti urgenti

- Misure di sicurezza urgenti per la protezione dei soggetti dello studio (v. sezione 4.2.8 dell'allegato 1)

Appendice 5

MODELLO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALLE AUTORITA' COMPETENTI E DI PARERE AI COMITATI ETICI PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI AD USO UMANO

Compilare e stampare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:
https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it

Parte riservata all'Autorità competente e al comitato etico:

Data di ricezione della presente domanda |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| Data della richiesta di informazioni per renderla valida |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|	Data richiesta di ulteriori informazioni |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|	Obiezioni motivate / parere negativo ☐ Data: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
Data della domanda presentata nella forma prescritta |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| Data di avvio della procedura |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|	Data di ricezione di informazioni aggiuntive / emendate |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|	Autorizzazione / parere favorevole ☐ Data: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
Numero di protocollo o equivalente, attribuito alla pratica		Ritiro della domanda ☐ Data: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Da completare a cura del richiedente:

DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AUTORITA' COMPETENTE ☐

DOMANDA DI PARERE AL COMITATO ETICO ☐

Il medicinale sperimentale è utilizzato unitamente ad un dispositivo medico SI |__| NO |__|
Se SI, il dispositivo medico è marcato CE SI |__| NO |__|
Se non è marcato CE, sono state ottenute le relative autorizzazioni che disciplinano le sperimentazioni dei dispositivi medici SI |__| NO |__|

In caso negativo, il promotore si impegna ad ottenerle prima dell'avvio della sperimentazione.

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

A.1 Numero EudraCT

A.2 Titolo completo della sperimentazione

A.3 Codice, versione e data del protocollo del promotore

A.4 Denominazione o titolo abbreviato della sperimentazione *(se disponibile)*

A.5 Numero ISRCTN *(se disponibile)*

B. IDENTIFICAZIONE DEL PROMOTORE RESPONSABILE DELLA DOMANDA

B.1 Promotore

B.1.1 Ente

B.1.2 Nome e cognome della persona di riferimento

B.1.3 Indirizzo

B.1.4 Numero di telefono

B.1.5 Numero di fax

B.1.6 E-mail

B.2 Rappresentante legale[1] del promotore nella UE ai fini della presente sperimentazione *(se diverso dal promotore)*

B.2.1 Ente

B.2.2 Nome e cognome della persona di riferimento

B.2.3 Indirizzo

B.2.4 Numero di telefono

B.2.5 Numero di fax

B.2.6 E-mail

B.3 Tipo di promotore

B.3.1 Commerciale ☐

B.3.2 Non commerciale ☐

B.3.2.1 Il promotore dichiara che la sperimentazione non commerciale è conforme ai requisiti previsti dal decreto ministeriale 17 dicembre 2004[2] sì ☐ no ☐

B.3.2.2 Il promotore dichiara che le misure previste per assicurare la qualità della sperimentazione sono garantite:

a) da misure ad hoc per la sperimentazione ☐

o

b) dal sistema di qualità della struttura ☐

[1] Come previsto dall'articolo 20 del D.Lvo 211/2003.

[2] DM 17.12.2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria".

C. IDENTIFICAZIONE DEL RICHIEDENTE *(responsabile di presentare la domanda di sperimentazione al comitato etico e all'Autorità competente)*

C.1 Promotore ☐

C.2 Individuo o Organizzazione autorizzata dal promotore a presentare la domanda ☐

C.3 Dati anagrafici

C.3.1 Ente

C.3.2 Nome e cognome della persona di riferimento

C.3.3 Indirizzo

C.3.4 Numero di telefono

C.3.5 Numero di fax

C.3.6 E-mail

C.4 Richiesta di una copia .xml dei dati della domanda trasmessi a EudraCT[3]

C.4.1 Richiesta di una copia in formato .xml dei dati della domanda trasmessi a EudraCT sì ☐ no ☐

C.4.1.1 Se sì, specificare gli indirizzi e-mail dove ricevere la copia dei dati *(fino a 5 indirizzi)*:

C.4.1.2 Si vuole ricevere la copia dei dati attraverso link protetti da password[4] sì ☐ no ☐

C.4.1.2.1 Se la risposta è no, il file .xml verrà trasmesso attraverso link e-mail con un profilo di sicurezza inferiore

D. INFORMAZIONI SU CIASCUN MEDICINALE SPERIMENTALE (IMP/PeIMP[5])

In questa sezione sono fornite informazioni su ciascun "prodotto bulk", prima delle operazioni proprie della sperimentazione (mascheramento, confezionamento ed etichettatura specifici della sperimentazione). Le informazioni sono relative sia al prodotto test che al medicinale di confronto. In seguito all'inserimento in banca dati a ciascun prodotto sarà assegnato automaticamente un numero sequenziale. Se il prodotto è composto da diverse sostanze attive andranno fornite informazioni su ognuna di queste. Le informazioni sul placebo, se applicabili, sono riportate nella sezione D.7.

D.1 Identificazione dell'IMP
(inserire le seguenti informazioni per ciascun IMP da utilizzare nella sperimentazione)

D.1.1 (Si fa riferimento al numero sequenziale dell'IMP attribuito dall'OsSC)

D.1.2 IMP test ☐

D.1.3 IMP di confronto ☐

D.1.4 Per il placebo, se applicabile, passare direttamente alla sezione D.7

---

[3] Questa funzione dipende dal Registro europeo EudraCT.

[4] Per questa opzione è necessario un collegamento a EudraLink (v. http://eudract.emea.eu.int/ per i dettagli).

[5] Nota bene: come previsto dal paragrafo 4.1.7 dell'allegato 1, al PeIMP si applicano tutte le norme previste per l'IMP compresa la necessità di fornire le medesime informazioni; pertanto solo nel titolo della presente sezione viene indicata a fini di memoria la sigla PeIMP accanto a quella di IMP, mentre tale sigla non viene ripetuta nel corpo del testo poichè è implicito che ovunque ricorra la sigla IMP si intenda riferita anche al PeIMP.

D.2 Status dell'IMP
(se l'IMP ha una Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) in Italia ma il nome commerciale e il titolare AIC non sono definiti nel protocollo, completare le informazioni in D.2.2)

D.2.1 L'IMP da utilizzare nella sperimentazione ha un'AIC sì ☐ no ☐

D.2.1.1 Se sì, per il prodotto da utilizzare nella sperimentazione, specificare:

D.2.1.1.1 nome commerciale[6]

D.2.1.1.2 nome del titolare AIC[6]

D.2.1.1.3 numero di AIC nazionale[6]

D.2.1.1.4 l'IMP è stato modificato rispetto alla sua AIC sì ☐ no ☐

D.2.1.1.4.1 se sì, specificare:

D.2.1.1.5 quale Paese ha rilasciato l'AIC

D.2.1.1.5.1 Italia sì ☐ no ☐

D.2.1.1.5.2 Se altro Stato membro, specificare:

D.2.1.1.5.3 Se Paese terzo, specificare:

D.2.2 L'IMP da utilizzare nella sperimentazione è in commercio in Italia sotto diverse denominazioni e con le medesime caratteristiche (indicazioni, dosi, forma farmaceutica) e il protocollo consente la somministrazione di uno qualsiasi dei prodotti in commercio sì ☐ no ☐

Se sì, specificare:

D.2.2.1 Il protocollo definisce il trattamento esclusivamente in termini di principio attivo sì ☐ no ☐

D.2.2.1.1 Se sì, descrivere la sostanza attiva in D.3.8 o D.3.9

D.2.2.2 Gli schemi terapeutici descritti nel protocollo permettono diverse combinazioni di farmaci in commercio usati in conformità alle pratiche cliniche locali in vigore presso ogni centro sperimentale sì ☐ no ☐

D.2.2.2.1 Se sì, descrivere la sostanza attiva in D.3.8 o D.3.9

D.2.2.3 I farmaci da somministrare come IMP vengono definiti come appartenenti a un gruppo ATC sì ☐ no ☐

D.2.2.3.1 Se sì, riportare il gruppo ATC in D.3.3 *(livello 3 o il livello più specifico che sia possibile definire dei codici pertinenti autorizzati)*

D.2.2.4 Altro, specificare:

D.2.3 Dossier dell'IMP inviato (IMPD)

[6] Reperibile nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

D.2.3.1 IMPD completo sì ☐ no ☐

D.2.3.2 IMPD semplificato[7] sì ☐ no ☐

D.2.3.3 Solamente il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) sì ☐ no ☐

D.2.4 L'utilizzo dell'IMP è stato autorizzato in precedenza in una sperimentazione clinica condotta dal promotore nella UE sì ☐ no ☐

D.2.4.1 Se sì, specificare in quali Stati membri:

D.2.5 L'IMP è stato definito medicinale orfano nella UE relativamente a questa indicazione sì ☐ no ☐

D.2.5.1 Se sì, riportare il numero di qualifica del medicinale orfano[8]:

D.2.6 L'IMP è stato oggetto di *scientific advice* relativo a questa sperimentazione sì ☐ no ☐

D.2.6.1 Se sì, si prega di allegare una copia alla domanda e di specificare la fonte dello *scientific advice:*

D.2.6.1.1 CHMP dell'EMEA sì ☐ no ☐

D.2.6.1.2 uno Stato membro sì ☐ no ☐

D.2.6.1.2.1 se sì, specificare:

D.3 Descrizione dell'IMP

D.3.1 Nome del prodotto *(ove applicabile)*[9]

D.3.2 Codice del prodotto *(ove applicabile)*[10]

D.3.3 Codice ATC, se registrato ufficialmente[11]

D.3.4 Forma farmaceutica *(utilizzare la terminologia standard)*

D.3.5 Durata massima del trattamento di un soggetto secondo il protocollo

D.3.6 Dose massima *(specificare: giornaliera o dose totale; unità e via di somministrazione)*

D.3.7 Via di somministrazione *(utilizzare la terminologia standard)*

D.3.8 Nome di ciascun principio attivo *(INN o INN proposto, se disponibile)*

D.3.9 Altre denominazioni disponibili per ciascun principio attivo *(numero CAS[12], codice/i attuale/i del promotore, altre denominazioni descrittive; fornire tutte quelle disponibili)*

---

[7] Fornire la motivazione per l'utilizzo di un dossier semplificato nella lettera di trasmissione (v. allegato 1, paragrafo 4.1.6.2.1 e tabella 1).

[8] In conformità al registro comunitario sui medicinali orfani (regolamento CE n° 141/2000): *http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/index.htm.*

[9] In assenza del nome commerciale, il nome normalmente utilizzato dal promotore per identificare l'IMP nella documentazione della sperimentazione clinica (protocollo, dossier per lo sperimentatore, ecc.).

[10] Il nome o il codice assegnato dal promotore in assenza di un nome commerciale e utilizzato normalmente per identificare il prodotto nella documentazione della sperimentazione clinica. E' possibile utilizzare questo codice in caso di farmaci in associazione o farmaci e dispositivi.

[11] *Reperibile* nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). 12 *Chemical Abstracts Service.*

D.3.10 Dosaggio *(specificare tutti i dosaggi utilizzati)*
- concentrazione *(numero)*
- unità di concentrazione

D.3.11 Tipo di IMP
L'IMP contiene un principio attivo:

D.3.11.1 di natura chimica sì ☐ no ☐

D.3.11.2 di natura biologica/biotecnologica sì ☐ no ☐

L'IMP rientra in una delle seguenti categorie:

D.3.11.3 medicinale per la terapia cellulare sì ☐ no ☐

D.3.11.4 medicinale per la terapia genica sì ☐ no ☐

D.3.11.5 Radiofarmaco sì ☐ no ☐

D.3.11.6 medicinale immunologico (vaccino, allergene, siero immune) sì ☐ no ☐

D.3.11.7 plasma derivato sì ☐ no ☐

D.3.11.8 altro prodotto medicinale estrattivo sì ☐ no ☐

D.3.11.9 prodotto a base di erbe medicinali sì ☐ no ☐

D.3.11.10 medicinale omeopatico sì ☐ no ☐

D.3.11.11 medicinale contenente organismi geneticamente modificati sì ☐ no ☐
Se sì,

D.3.11.11.1 è stata ottenuta l'autorizzazione all'uso contenuto o al rilascio sì ☐ no ☐

D.3.11.11.2 è in corso di autorizzazione sì ☐ no ☐

D.3.11.12 altro tipo di medicinale, specificare:

D.4 Medicinale sperimentale biologico/biotecnologico (compresi i vaccini)
Se la risposta al punto D.3.11.2 è sì, specificare il tipo di prodotto

D.4.1 Tipo di prodotto

D.4.1.1 Estrattivo sì ☐ no ☐

D.4.1.2 Ricombinante sì ☐ no ☐

D.4.1.3 Vaccino sì ☐ no ☐

D.4.1.4 OGM sì ☐ no ☐

D.4.1.5 Prodotti ottenuti dal plasma sì ☐ no ☐

D.4.1.6 Altro, specificare:

D.5 Medicinale sperimentale per la terapia cellulare somatica (senza modificazioni genetiche)
Se la risposta al punto D.3.11.3 è sì, specificare l'origine e il tipo delle cellule

D.5.1 Origine delle cellule

D.5.1.1 Autologa sì ☐ no ☐

D.5.1.2 Allogenica sì ☐ no ☐

D.5.1.3 Xenogenica sì ☐ no ☐

D.5.1.3.1 Se sì, specificare la specie di origine:

D.5.2 Tipo di cellule

D.5.2.1 Staminali sì ☐ no ☐

D.5.2.2 Differenziate sì ☐ no ☐

D.5.2.2.1 Se sì, specificare il tipo *(es. cheratinociti, fibroblasti, condrociti, ecc.)*:

D.5.2.3 Altro, specificare:

D.6 Medicinale sperimentale per la terapia genica
Se la risposta al punto D.3.11.4 è sì, specificare:

D.6.1 Gene/i coinvolto/i

D.6.2 Terapia genica in vivo sì ☐ no ☐

D.6.3 Terapia genica ex vivo sì ☐ no ☐

D.6.4 Tipo di prodotto per il trasferimento genico

D.6.4.1 Acidi nucleici *(es. plasmidi)* sì ☐ no ☐
Se sì, specificare se:

D.6.4.1.1 liberi sì ☐ no ☐

D.6.4.1.2 complessati sì ☐ no ☐

D.6.4.2 Vettore virale sì ☐ no ☐

D.6.4.2.1 Se sì, specificare il tipo *(es. adenovirus, retrovirus, virus adeno-associato - AAV, ecc.)*:

D.6.4.3 Altro, specificare:

D.6.5 Cellule geneticamente modificate sì ☐ no ☐
Se sì, specificare l'origine delle cellule:

D.6.5.1 Autologa sì ☐ no ☐

D.6.5.2 Allogenica sì ☐ no ☐

D.6.5.3 Xenogenica sì ☐ no ☐

D.6.5.3.1 Se sì, specificare la specie di origine:

D.6.5.4 Altro tipo di cellule *(es. cellule staminali emopoietiche, ecc.)*, specificare:

D.6.6 Commenti su aspetti innovativi del prodotto sperimentale per terapia genica *(se disponibili; testo libero)*:

D.7 Informazioni sul placebo *(se pertinenti; ripetere se necessario)*

D.7.1 Viene utilizzato un placebo sì ☐ no ☐

D.7.2 Numero assegnato nell'OsSC al placebo

D.7.3 Forma farmaceutica

D.7.4 Via di somministrazione

D.7.5 Per quale IMP è utilizzato il placebo *(si fa riferimento al numero in D.1.1)*

D.7.5.1 Composizione *(eccetto principio/i attivo/i)*

D.7.5.2 Per il resto è identico all'IMP sì ☐ no ☐

D.7.5.2.1 Se no, specificare i componenti principali:

D.8 Sito dove la persona qualificata certifica il rilascio del lotto[13]

Questa sezione è riservata ai medicinali sperimentali **finiti**, ossia pronti per l'uso nella sperimentazione a seguito di adeguato mascheramento, confezionamento, etichettatura e certificazione per l'uso sperimentale. Nel caso i siti di rilascio siano più di uno, indicarli tutti con la specifica degli IMP certificati.

Qualora un prodotto non abbia una AIC nell'Unione europea e sia fornito in *bulk* per il confezionamento e l'etichettatura per uso locale, ai sensi dell'articolo 9.2 della Direttiva 2005/28/CE, indicare, nella sezione D.8.2, il sito dove il prodotto è certificato dalla persona qualificata per il rilascio.

D.8.1 *Non compilare la sezione D.8.2 per un IMP che soddisfa* ***tutte*** *le seguenti condizioni:*

- ha una AIC nell'Unione europea, **e**
- proviene dal Mercato dell'Unione europea, **e**
- viene utilizzato senza subire modificazioni *(es. re-incapsulazione)*, **e**
- viene confezionato ed etichettato solo per uso locale ai sensi dell'articolo 9.2 della Direttiva 2005/28/CE

D.8.2 Sito responsabile della certificazione dell'IMP finito nell'Unione europea

Questo sito è responsabile della certificazione di *(specificare il/i numero/i del/degli IMP, incluso il placebo, tra quelli indicati in D.1.1 e D.7.2)*

D.8.2.1 Produttore sì ☐ no ☐

D.8.2.2 Importatore sì ☐ no ☐

D.8.2.3 Nome della struttura

D.8.2.3.1 Indirizzo

D.8.2.4 Numero di autorizzazione del produttore

D.8.2.4.1 Se non esiste autorizzazione, specificarne i motivi

[13] In accordo al paragrafo 38 dell'annex 13 alle *Good Manufaturing Practice* (GMP) del Volume 4 delle "Rules Governing Medicinal Products in the European Union".

E. INFORMAZIONI GENERALI SULLA SPERIMENTAZIONE

Questa sezione è riservata alle informazioni sugli obiettivi, la finalità e il disegno della sperimentazione. Se il protocollo comprende anche sottostudi, la sezione E.2.3 va compilata per ogni sottostudio.

E.1 Condizione clinica o patologia in studio

E.1.1 Indicare la condizione clinica *(testo libero)*[14]:

E.1.2 Versione, livello, termine e codice di classificazione MedDRA[15] *(ripetere se necessario)*

E.1.3 Si tratta di una malattia rara[16] sì ☐ no ☐

E.2 Obiettivo della sperimentazione

E.2.1 Obiettivo principale

E.2.2 Obiettivi secondari

E.2.3 Presenza di sottostudi sì ☐ no ☐

E.2.3.1 Se sì, specificare titolo completo, data e versione di ogni sottostudio con i relativi obiettivi:

E.3 Criteri di inclusione principali *(elencare i più importanti)*

E.4 Criteri di esclusione principali *(elencare i più importanti)*

E.5 Endpoint primario/i

E.6 Finalità della sperimentazione *(contrassegnare tutte le caselle pertinenti)*

E.6.1 Diagnosi ☐

E.6.2 Profilassi ☐

E.6.3 Terapia ☐

E.6.4 Sicurezza ☐

E.6.5 Efficacia ☐

E.6.6 Farmacocinetica ☐

E.6.7 Farmacodinamica ☐

E.6.8 Bioequivalenza ☐

E.6.9 Studio dose-risposta ☐

E.6.10 Farmacogenetica ☐

E.6.11 Farmacogenomica ☐

E.6.12 Farmacoeconomia ☐

[14] Nel caso di sperimentazioni su volontari sani deve essere fornita l'indicazione per cui si intende sviluppare il farmaco.
[15] I richiedenti dovrebbero indicare il termine di livello più basso, ove applicabile, e il relativo codice di classificazione.
[16] Fattori da considerare per il calcolo e la segnalazione della prevalenza di una condizione clinica per la qualifica di medicinale orfano: COMP/436/01 (*www.emea.eu.int/htms/human/comp/orphaapp.htm*).

E.7 Tipo e fase dello studio[17]

E.7.1	Farmacologia umana (Fase I) Si tratta di:	☐
E.7.1.1	prima somministrazione nell'uomo	☐
E.7.1.2	studio di bioequivalenza	☐
E.7.1.3	altro, specificare:	
E.7.2	Valutazione terapeutica (Fase II)	☐
E.7.3	Conferma terapeutica (Fase III)	☐
E.7.4	Uso terapeutico (Fase IV)	☐

E.8 Disegno della sperimentazione

E.8.1	Controllato Se sì, specificare:	sì ☐ no ☐
E.8.1.1	randomizzato	sì ☐ no ☐
E.8.1.2	in aperto	sì ☐ no ☐
E.8.1.3	singolo cieco	sì ☐ no ☐
E.8.1.4	doppio cieco	sì ☐ no ☐
E.8.1.5	gruppi paralleli	sì ☐ no ☐
E.8.1.6	cross-over	sì ☐ no ☐
E.8.1.7	altro, specificare:	
E.8.1.8	specificare il comparatore:	
E.8.1.8.1	altro/i medicinale/i	sì ☐ no ☐
E.8.1.8.2	placebo	sì ☐ no ☐
E.8.1.8.3	altro, specificare:	
E.8.2	Monocentrica in Italia *(vedi anche la sezione G)*	sì ☐ no ☐
E.8.3	Multicentrica in Italia *(vedi anche la sezione G)*	sì ☐ no ☐
E.8.3.1	Numero di centri clinici previsti in Italia	
E.8.4	La sperimentazione coinvolge MMG/PLS[18]	sì ☐ no ☐
E.8.5	Sono coinvolti altri Stati membri	sì ☐ no ☐
E.8.5.1	Numero di centri clinici previsti nella UE	
E.8.6	Sono coinvolti Paesi terzi esterni all'Unione europea	sì ☐ no ☐
E.8.7	La sperimentazione prevede un *Data Review Monitoring Committee*	sì ☐ no ☐

[17] Le descrizioni dei tipi di sperimentazione sono quelle raccomandate in base alle fasi. Si veda pag. 5 delle linee guida comunitarie CPMP/ICH/291/95 (versione inglese).
[18] Ai sensi del Decreto ministeriale 10 maggio 2001 "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta".

E.8.8	Definizione della conclusione della sperimentazione e sua giustificazione nel caso non si tratti dell'ultima visita dell'ultimo soggetto inserito nella sperimentazione[19] *(testo libero)*:				
E.8.9	Stima iniziale della durata della sperimentazione[20] *(anni, mesi, giorni)*				
	E.8.9.1	In Italia	anni	mesi	giorni
	E.8.9.2	In tutti i Paesi coinvolti nello studio	anni	mesi	giorni

F. POPOLAZIONE DEI SOGGETTI DELLA SPERIMENTAZIONE

F.1 Età

F.1.1	Inferiore a 18 anni Se sì, specificare:		sì ☐ no ☐
	F.1.1.1	in utero	sì ☐ no ☐
	F.1.1.2	neonati pretermine (fino a un'età gestazionale ≤ 37 settimane)	sì ☐ no ☐
	F.1.1.3	neonati (0-27 giorni)	sì ☐ no ☐
	F.1.1.4	lattanti e bambini piccoli (28 giorni-23 mesi)	sì ☐ no ☐
	F.1.1.5	bambini (2-11 anni)	sì ☐ no ☐
	F.1.1.6	adolescenti (12-17 anni)	sì ☐ no ☐
F.1.2	Adulti (18-44 anni)		sì ☐ no ☐
F.1.3	Adulti (45-65 anni)		sì ☐ no ☐
F.1.4	Anziani (> 65 anni)		sì ☐ no ☐

F.2 Sesso

F.2.1	Femminile	☐
F.2.2	Maschile	☐

F.3 Tipologia di soggetti

F.3.1	Volontari sani		sì ☐ no ☐
F.3.2	Pazienti		sì ☐ no ☐
F.3.3	Popolazione particolarmente vulnerabile		sì ☐ no ☐
	F.3.3.1	Donne in età fertile	sì ☐ no ☐
	F.3.3.2	Donne in età fertile che fanno uso di contraccettivi	sì ☐ no ☐
	F.3.3.3	Donne in gravidanza	sì ☐ no ☐
	F.3.3.4	Donne durante l'allattamento	sì ☐ no ☐

[19] Se non già fornita dal protocollo.
[20] Dalla prima inclusione fino all'ultima visita dell'ultimo soggetto.

F.3.3.5 Pazienti in situazioni di emergenza sì ☐ no ☐

F.3.3.6 Soggetti incapaci di dare validamente il proprio consenso sì ☐ no ☐

F.3.3.6.1 Se sì, specificare:

F.3.3.7 Altri sì ☐ no ☐

F.3.3.7.1 Se sì, specificare:

F.4 Numero di soggetti che si è previsto di coinvolgere

F.4.1 In Italia

F.4.2 Per una sperimentazione multinazionale

F.4.2.1 Nell'Unione europea

F.4.2.2 In tutta la sperimentazione clinica

F.5 Quando necessario, specificare i programmi di assistenza sanitaria aggiuntiva per i soggetti al termine della loro partecipazione allo studio[21], qualora diversi dalla pratica clinica corrente in relazione alla condizione patologica *(testo libero)*:

G. CENTRI CLINICI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE IN ITALIA

G.1 Sperimentatore responsabile del coordinamento *(per la sperimentazione multicentrica)* **o sperimentatore principale** *(per la sperimentazione monocentrica)*

G.1.1 Nome

G.1.2 Cognome

G.1.3 Qualifica

G.1.4 Centro clinico

G.1.4.1 Denominazione

G.1.4.2 Indirizzo

G.1.5 Comitato etico di riferimento

G.2 Sperimentatore principale *(compilare un modulo per ogni centro clinico collaboratore partecipante alla multicentrica)*

G.2.1 Nome

G.2.2 Cognome

G.2.3 Qualifica

G.2.4 Centro clinico:

G.2.4.1 Denominazione

G.2.4.2 Indirizzo

G.2.5 Comitato etico di riferimento

[21] Se non già previsto nel protocollo.

G.3 Strutture tecniche centrali utilizzate durante lo svolgimento della sperimentazione (laboratorio o altra struttura tecnica in cui vengono centralizzati la misurazione o l'esame dei principali criteri di valutazione)
(ripetere, se del caso, per strutture multiple)

G.3.1 Struttura

G.3.2 Nome e cognome della persona di riferimento

G.3.3 Indirizzo

G.3.4 Numero di telefono

G.3.5 Compiti delegati

G.4 Strutture per il controllo della sperimentazione
(ripetere, se del caso, per strutture multiple)

G.4.1 Il promotore ha trasferito i principali o tutti i propri compiti o funzioni nell'ambito della sperimentazione a un'altra organizzazione o a terzi — sì ☐ no ☐
Se sì, specificare:

G.4.1.1 struttura

G.4.1.2 indirizzo

G.4.1.3 numero di telefono

G.4.1.4 nome e cognome della persona di riferimento

Specificare inoltre i compiti trasferiti:

G.4.1.5 tutti i compiti del promotore ☐

G.4.1.6 alcuni dei compiti del promotore ☐

G.4.1.6.1 monitoraggio — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.2 procedure regolatorie *(es. preparazione della domanda all'Autorità competente e al* — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.3 selezione degli sperimentatori — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.4 IVRS[22] – randomizzazione al trattamento — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.5 gestione dei dati — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.6 registrazione elettronica dati (e-data capture) — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.7 segnalazioni SUSARs — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.8 quality assurance auditing — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.9 analisi statistica — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.10 elaborazione di testi medici — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.11 altri compiti delegati — sì ☐ no ☐

G.4.1.6.11.1 se sì, specificare:

[22] Interactive Voice Response System: sistema utilizzato comunemente per la randomizzazione al trattamento e per il controllo delle consegne delle scorte di prodotto.

H. FIRMA DEL RICHIEDENTE

H.1 Il richiedente attesta / attesta per conto del promotore *(cancellare la voce non pertinente)* **che**

- le informazioni contenute nella presente domanda sono esatte;
- la sperimentazione sarà effettuata in conformità al protocollo, alle normative vigenti e alle Norme di buona pratica clinica;
- è del parere che la sperimentazione clinica proposta è ragionevole;
- si impegna a inoltrare le segnalazioni delle sospette reazioni avverse gravi e inattese, e i rapporti di sicurezza, secondo la normativa in vigore;
- provvederà ad inviare per via telematica all'Osservatorio una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica, non appena questa sarà disponibile e comunque entro dodici mesi dalla conclusione dello studio in tutti i Paesi partecipanti.

H.2 Richiedente che inoltra la domanda

H.2.1 Data |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

H.2.2 Firma

H.2.3 Nome

H.2.4 Cognome

I.a LISTA DI CONTROLLO DELLE INFORMAZIONI ALLEGATE ALLA DOMANDA
(barrare le caselle appropriate)

Informazioni da inviare all'Autorità competente (AC[23]) e al comitato etico (CE) del centro dove opera lo sperimentatore coordinatore (sperimentatore principale in caso di sperimentazione monocentrica).

1. Informazioni generali

- ☐ 1.1 Pagina di copertina contenente il numero EudraCT, stampata dall'OsSC
- ☐ 1.2 Lettera di trasmissione
- ☐ 1.3 Modulo di domanda, stampato dall'OsSC
- ☐ 1.4 Lista delle AC di altri Paesi alle quali è stata presentata la domanda e relative decisioni *(se disponibili al momento dell'invio della domanda)*
- ☐ 1.5 Copia o riassunto di eventuali *scientific advices*
- ☐ 1.6 Se il richiedente non è il promotore, lettera che autorizza il richiedente ad operare per conto del promotore

2. Informazioni relative ai soggetti

- ☐ 2.1 Modulo per il consenso informato, data e numero di versione
- ☐ 2.2 Foglietto informativo, data e numero di versione
- ☐ 2.3 Disposizioni per il reclutamento
- ☐ 2.4 Materiale da consegnare ai soggetti (diari, questionari, etc)

3. Informazioni relative al protocollo

- ☐ 3.1 Protocollo di studio, data e numero di versione
- ☐ 3.2 Sintesi del protocollo in italiano, data e numero di versione
- ☐ 3.3 *Peer Review* dello studio *(se disponibile)*
- ☐ 3.4 Se non già presenti nel protocollo, valutazioni sul rischio-beneficio, rischio previsto dei trattamenti e delle procedure da attuare (compreso dolore, disagio, rispetto del diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e mezzi per evitare e/o gestire eventi imprevisti o indesiderati), motivazione per l'inclusione di persone appartenenti a gruppi vulnerabili (es. minori, soggetti con incapacità temporanea o permanente, ecc.).
- ☐ 3.5 Se non già presenti nel protocollo, valutazioni etiche da parte dello sperimentatore responsabile del coordinamento (o principale, in caso di monocentrica).

4. Informazioni relative all'IMP/PeIMP

- ☐ 4.1 *Investigator's Brochure*, data e numero di versione
- ☐ 4.2 IMPD completo
- ☐ 4.3 IMPD semplificato per i medicinali noti *(cfr allegato 1, tabella 1)*
- ☐ 4.4 RCP (per i prodotti autorizzati nell'Unione europea, utilizzati secondo l'AIC, l'RCP può sostituire l'IMPD e la IB)

[23] In caso di sperimentazioni di competenza centrale, per Autorità competente si intende l'AIFA o l'ISS, come previsto dall'art. 2, comma 1, lettera t, del D.Lvo 211/2003.

☐ 4.5 Descrizione di tutte le sperimentazioni in corso con lo stesso IMP

4.6 Se l'IMP è prodotto nell'Unione europea ma non ha AIC in UE

☐ 4.6.1 Copia dell'autorizzazione alla fabbricazione, ai sensi dell'art. 13 comma 1 del D.Lvo 211/2003 e della Direttiva 2001/20/CE

4.7 Se l'IMP non è prodotto nell'Unione europea e non ha AIC in UE

☐ 4.7.1 Certificazione della persona qualificata di uno Stato membro che attesti che: a) il sito di produzione opera in accordo con norme di buona fabbricazione (GMP) per lo meno equivalenti alle norme di buona fabbricazione in vigore nell'Unione europea; oppure b) che ogni lotto di produzione è stato sottoposto a tutte le analisi, test o controlli rilevanti e necessari per confermarne la qualità

☐ 4.7.2 Certificato dello status GMP di ogni sostanza biologica attiva

☐ 4.7.3 Copia dell'autorizzazione all'importazione nello Stato membro e dell'autorizzazione alla produzione dell'officina del Paese terzo dalla quale viene importato l'IMP, ai sensi dell'art. 13 comma 1 del D.Lvo 211/2003 e della Direttiva 2001/20/CE

4.8 Certificato di analisi per il prodotto test

☐ 4.8.1 Qualora le impurezze non siano giustificate dalle specifiche o quando siano rilevate impurezze inattese (non riportate nelle specifiche)

☐ 4.9 Studi sulla sicurezza virale *(ove applicabile)*

☐ 4.10 Disposizioni applicabili relative a sperimentazioni o medicinali con caratteristiche particolari, ad esempio medicinali contenenti OGM, stupefacenti, radiofarmaci

☐ 4.11 Esempi di etichetta in italiano

☐ 4.12 Certificato di idoneità TSE *(ove applicabile)*

5. Informazioni relative a strutture e personale

☐ 5.1 Strutture per l'esecuzione dello studio

☐ 5.2 CV dello sperimentatore coordinatore / principale

☐ 5.3 Informazioni sul personale ausiliario, se previsto

6. Informazioni relative alle questioni finanziarie[24]

☐ 6.1 Disposizioni previste in materia di risarcimento, in caso di danni o decesso imputabili alla sperimentazione clinica

☐ 6.2 Disposizioni in materia di assicurazioni a copertura della responsabilità dello sperimentatore e del promotore

☐ 6.3 Eventuale indennità per mancato guadagno o rimborso spese per i soggetti partecipanti alla sperimentazione

☐ 6.4 Proposta di contratto tra il promotore e il centro clinico dove si svolgerà la sperimentazione

[24] Nel caso in cui l'Autorità competente per il rilascio dell'autorizzazione sia l'AIFA o l'ISS, le informazioni riguardanti le questioni finanziarie non dovranno essere allegate alla domanda di autorizzazione.

I.b LISTA DI CONTROLLO DELLE INFORMAZIONI ALLEGATE ALLA DOMANDA
(barrare le caselle appropriate)

Informazioni da inviare all'Autorità competente (AC[25]) e al comitato etico (CE) del centro collaboratore.

1. Informazioni generali

- ☐ 1.1 Pagina di copertina contenente il numero EudraCT, stampata dall'OsSC
- ☐ 1.2 Lettera di trasmissione
- ☐ 1.3 Modulo di domanda, stampato dall'OsSC
- ☐ 1.4 Se il richiedente non è il promotore, lettera che autorizza il richiedente ad operare per conto del promotore

2. Informazioni relative ai soggetti

- ☐ 2.1 Modulo per il consenso informato, data e numero di versione
- ☐ 2.2 Foglietto informativo, data e numero di versione
- ☐ 2.3 Disposizioni per il reclutamento
- ☐ 2.4 Materiale da consegnare ai soggetti (diari, questionari, etc)

3. Informazioni relative al protocollo

- ☐ 3.1 Protocollo di studio, data e numero di versione
- ☐ 3.2 Sintesi del protocollo in italiano, data e numero di versione
- ☐ 3.3 *Peer Review* dello studio *(se disponibile)*
- ☐ 3.4 Se non già presenti nel protocollo, valutazioni sul rischio-beneficio, rischio previsto dei trattamenti e delle procedure da attuare (compreso dolore, disagio, rispetto del diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e mezzi per evitare e/o gestire eventi imprevisti o indesiderati), motivazione per l'inclusione di persone appartenenti a gruppi vulnerabili (es. minori, soggetti con incapacità temporanea o permanente, ecc.).
- ☐ 3.5 Se non già presenti nel protocollo, considerazioni etiche da parte dello sperimentatore responsabile del coordinamento (o principale, in caso di monocentrica).

4. Informazioni relative all'IMP/PeIMP

- ☐ 4.1 *Investigator's Brochure*, data e numero di versione (per i prodotti autorizzati nell'Unione europea, utilizzati secondo l'AIC, l'RCP può sostituire la IB)
- ☐ 4.2 Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico, se non descritti nell'IB
- ☐ 4.3 Valutazione rischio/beneficio assoluto, se non descritto nell'IB

[25] Nei casi in cui l'Autorità competente è locale, come previsto dall'art. 2, comma 1, lettera t, del D.Lvo 211/2003.

5. Informazioni relative a strutture e personale

- ☐ 5.1 Strutture per l'esecuzione dello studio
- ☐ 5.2 CV dello sperimentatore principale
- ☐ 5.3 Informazioni sul personale ausiliario, se previsto

6. Informazioni relative alle questioni finanziarie

- ☐ 6.1 Disposizioni previste in materia di risarcimento, in caso di danni o decesso imputabili alla sperimentazione clinica
- ☐ 6.2 Disposizioni in materia di assicurazioni a copertura della responsabilità dello sperimentatore e del promotore
- ☐ 6.3 Eventuale indennità per mancato guadagno o rimborso spese per i soggetti partecipanti alla sperimentazione
- ☐ 6.4 Proposta di contratto tra il promotore e il centro clinico dove si svolgerà la sperimentazione

Appendice 6

MODELLO DI COMUNICAZIONE DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE O SFAVOREVOLE[1]

Compilare e stampare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:
https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it

Parte riservata all'AIFA:

Numero AIFA di protocollo in entrata:
Data di ricezione: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Da completare a cura del comitato etico che ha rilasciato il parere unico:

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
A.1 Numero EudraCT **A.2 Titolo completo della sperimentazione** **A.3 Codice, versione e data del protocollo sperimentale**

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE) (costituito ai sensi del DM 12 maggio 2006)
B.1 Denominazione del CE **B.2 Nome e cognome del Presidente** **B.3 Indirizzo del CE** **B.4 Numero di telefono** **B.5 Numero di fax** **B.6 E-mail**

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE COORDINATORE (SE MONOCENTRICA, DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE)
C.1 Nome **C.2 Cognome** **C.3 Centro clinico** **C.4 Indirizzo del centro clinico** **C.5 Reparto**

[1] Da completare, stampare e inviare all'AIFA, a cura del comitato etico che ha rilasciato/rifiutato il parere unico, entro 30 giorni dalla decisione.

D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA	
D. 1 Data della lettera di trasmissione della domanda	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
D. 2 Data di ricezione della domanda	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
D. 3 Data di ricezione di informazioni integrative *(ove applicabile)*	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
D. 4 Modulo di domanda *(CTA form)*	☐
D. 5 Documentazione riportata nella lista di controllo Ia del modulo di domanda	☐
D. 6 Fascicolo della sperimentazione nell'Osservatorio in accordo alle informazioni del modulo di domanda	☐

E. ELEMENTI VALUTATI *(selezionare n.a. nei casi in cui l'informazione non è applicabile)*

E.1 Dati di qualità del medicinale sperimentale (IMP/PeIMP)

- Le informazioni e i dati necessari a supportare la qualità dell'IMP sono adeguati ☐
- Il promotore ha documentato che i prodotti in sperimentazione saranno preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili ☐

E.1.1 Eventuali elementi critici riscontrati *(testo libero)*

E.2 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia

- Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studi ☐

E.2.1 Eventuali elementi critici riscontrati *(testo libero)*

E.3 Dati clinici

- Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio (non applicabile per studi di fase I e II) ☐ ☐ n.a.
- Lo studio consentirà di acquisire maggiori informazioni sull'IMP, di migliorare le procedure profilattiche, diagnostiche e terapeutiche o la comprensione dell'eziologia e della patogenesi delle malattie ☐

E.3.1 Eventuali elementi critici riscontrati *(testo libero)*

E.4 Protocollo

- Gli obiettivi sono coerenti con il razionale scientifico ☐
- Il disegno dello studio è pertinente e rilevante ☐

Sono stati esaminati i seguenti aspetti:

Mancanza del gruppo di controllo ☐ ☐ n.a.

Disegno in aperto ☐ ☐ n.a.

Assenza di randomizzazione ☐ ☐ n.a.

Uso del placebo quale gruppo di controllo ☐ ☐ n.a.

Disegno di equivalenza o di non inferiorità ☐ ☐ n.a.

- Lo schema di trattamento con l'IMP risulta adeguato (via di somministrazione, dosaggio e posologia, durata della terapia) ☐
- Il trattamento di controllo e lo schema di trattamento sono giustificati ☐ ☐ n.a.

- I criteri di inclusione/esclusione sono appropriati, chiari e ben definiti ☐
- Gli esami, le visite e le procedure previste (specie se invasive) sono idonei a verificare gli effetti del trattamento ☐
- La misura di esito primaria è clinicamente rilevante o correlabile a una misura clinicamente rilevante ☐ ☐ n.a.
- I metodi per rilevare la misura di esito primaria risultano adeguati ☐ ☐ n.a.
- Il calendario previsto per la rilevazione dei parametri di efficacia è appropriato ☐ ☐ n.a.
- I parametri selezionati per la valutazione della sicurezza sono congrui ☐
- Il *follow-up* ha una durata sufficiente in relazione all'obiettivo dello studio ☐
- La dimensione campionaria è stata calcolata in funzione della misura di esito primaria dichiarata ☐ ☐ n.a.
- Il calcolo della dimensione campionaria è corretto in relazione alla potenza prevista per lo studio ☐ ☐ n.a.
- Il piano statistico di analisi dei dati è coerente rispetto agli obiettivi ☐
- La differenza attesa tra i trattamenti confrontati è significativa ☐ ☐ n.a.
- In caso di studio di equivalenza o di non inferiorità, la differenza considerata non rilevante è sufficientemente ristretta ed accettabile ☐ ☐ n.a.
- Il protocollo è conforme alle linee guida EMEA in materia ☐ ☐ n.a.

  Se sì al punto precedente, specificarne i riferimenti *(testo libero)*

  E.4.1 Eventuali elementi critici riscontrati *(testo libero)*

E.5 Aspetti etici

- Il promotore ha documentato che la sperimentazione verrà condotta in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispetta le GCP e le disposizione normative applicabili ☐
- I rischi e gli inconvenienti prevedibili sono stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri ☐
- Il comitato etico è giunto alla conclusione che i benefici previsti dalla sperimentazione, terapeutici e in materia di sanità pubblica, ne giustifichino i rischi ☐
- I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio hanno costituito le considerazioni più importanti e sono prevalsi sugli interessi della scienza e della società ☐
- La ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato è giustificata ☐ ☐ n.a.
- Sono attesi possibili benefici diretti per il soggetto ☐ ☐ n.a.
- Sono attesi possibili benefici per la collettività ☐ ☐ n.a.

  E.5.1 Eventuali elementi critici riscontrati *(testo libero)*

E.6 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato

- Le informazioni per il paziente sono complete e comprensibili ☐
- Le procedure previste dal protocollo sono indicate in modo esauriente ☐

- I disagi ed i rischi cui il paziente potrebbe essere esposto sono ben descritti ☐
- Le modalità di ottenimento del consenso sono ben esplicitate ☐
- Le modalità di coinvolgimento di volontari sani sono adeguate ☐ ☐ n.a.
- Le misure adottate per la salvaguardia della *privacy* del soggetto e la tutela dei dati personali sono appropriate, in accordo alla normativa vigente ☐
- Le modalità di informazione al medico curante sono corrette e complete ☐ ☐ n.a.

E.6.1 Eventuali elementi critici riscontrati *(testo libero)*

E.7 Aspetti economici e informazioni relative a strutture e personale

- Sono stati adeguatamente valutati gli elementi della proposta di contratto tra il promotore e il centro clinico ☐ ☐ n.a.
- La copertura assicurativa garantisce un'appropriata tutela dei partecipanti ☐
- Gli importi, le modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura, previsti dall'amministrazione di competenza per gli sperimentatori, sono conformi alle norme vigenti, adeguati rispetto all'impegno richiesto e non tali da costituire elemento determinante per la conduzione della sperimentazione ☐ ☐ n.a.
- E' stata considerata la congruità dell'eventuale indennità per i volontari sani, che non deve essere tale da costituire elemento determinante per la partecipazione alla sperimentazione ☐ ☐ n.a.
- E' stata esaminata l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori ☐
- La struttura sanitaria dove si svolgerà lo studio è appropriata ☐
- E' stato verificato che il promotore dichiara di garantire una corretta e rapida diffusione delle informazioni acquisite attraverso lo studio ☐

E.7.1 Eventuali elementi critici riscontrati *(testo libero)*

F. DECISIONE DEL COMITATO ETICO

F.1 Parere unico favorevole ☐

F.1.1 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004[2] sì ☐ no ☐

F.2 Parere unico non favorevole ☐

F.3 Sperimentazione da condurre presso:

F.3.1 Stessa struttura ☐

F.3.2 Altra struttura ☐

F.4 Numero di pazienti previsto nel centro

2 Decreto ministeriale 17 dicembre 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005 recante "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria".

G. COMMENTI IN MERITO AD ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI NEL RILASCIO DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE *(testo libero)*

H. MOTIVAZIONI DEL PARERE UNICO NON FAVOREVOLE
(si può selezionare più di un'opzione)

- **H.1 Protocollo** ☐
- **H.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato** ☐
- **H.3 Aspetti etici** ☐
- **H.4 Dati clinici** ☐
- **H.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia** ☐
- **H.6 Dati di qualità del medicinale sperimentale** ☐
- **H.7 Necessità di accertamenti dell'Istituto Superiore di Sanità (art. 3, comma 1, lettera b, DPR 439/2001)** ☐
- **H.8 Altro, specificare:**

I. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL PARERE UNICO NON FAVOREVOLE *(testo libero)*

L. SEDUTA DEL COMITATO ETICO

- **L.1 Data della seduta** |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
- **L.2 Numero del registro dei pareri del CE**
- **L.3 Componenti del CE presenti e qualifiche**
- **L.4 Consulenti esterni presenti e qualifiche** ***(ove applicabile)***
- **L.5 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione** ***(ove applicabile)***

M. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO

M.1 Il comitato etico ha espresso il parere unico:

- verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. ____ su n. _____
- tenuto conto di eventuali osservazioni ricevute dai comitati etici collaboratori entro il |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Si allega al presente parere copia del modulo di domanda (CTA form) contenente l'elenco dei documenti esaminati (lista di controllo Ia).

M.2 Nome e cognome

M.3 Data |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

M.4 Firma

Appendice 7

MODELLO DI COMUNICAZIONE DI REVOCA DEL PARERE UNICO[1]

Compilare e stampare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:
https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it

Parte riservata all'AIFA:

Numero AIFA di protocollo in entrata: Data di ricezione: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Da completare a cura del comitato etico che ha rilasciato il parere unico:

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
A.1 Numero EudraCT **A.2 Titolo completo della sperimentazione** **A.3 Codice, versione e data del protocollo sperimentale** **A.4 Sperimentazione condotta presso:** **A.4.1 Stessa struttura** ☐ **A.4.2 Altra struttura** ☐

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE) (costituito ai sensi del DM 12 maggio 2006)
B.1 Denominazione del CE **B.2 Nome e cognome del Presidente** **B.3 Indirizzo del CE** **B.4 Numero di telefono** **B.5 Numero di fax** **B.6 E-mail**

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE COORDINATORE (SE MONOCENTRICA, DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE)
C.1 Nome **C.2 Cognome** **C.3 Centro clinico** **C.4 Indirizzo del centro clinico** **C.5 Reparto**

[1] Da completare, stampare e inviare all'AIFA entro 30 giorni dalla decisione del comitato etico.

D.	**SEDUTA DEL COMITATO ETICO**	
	D.1 Data della seduta	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
	D.2 Numero del registro dei pareri del CE	
	D.3 Componenti del CE presenti e qualifiche	
	D.4 Consulenti esterni presenti e qualifiche *(ove applicabile)*	
	D.5 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione *(ove applicabile)*	

E.	**DOCUMENTAZIONE ESAMINATA**
	E.1 Riferimenti del parere unico
	E.2 Specificare i documenti valutati (data – versione)

F.	**MOTIVAZIONI DELLA REVOCA DEL PARERE UNICO** *(si può selezionare più di un'opzione)*	
	F.1 Protocollo	☐
	F.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato	☐
	F.3 Aspetti etici	☐
	F.4 Dati clinici	☐
	F.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia	☐
	F.6 Dati di qualità del medicinale sperimentale	☐
	F.7 Altro, specificare:	

G.	**DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DELLA REVOCA DEL PARERE UNICO** *(testo libero)*

H.	**FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO**	
	H.1 Il comitato etico ha revocato il parere unico: • **verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. ____ su n. ____**	
	H.2 Nome e cognome	
	H.3 Data	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
	H.4 Firma	

Appendice 8

MODELLO DI COMUNICAZIONE AL PROMOTORE DELLA DECISIONE DEL COMITATO ETICO DEL CENTRO COLLABORATORE RELATIVA AL PARERE UNICO (ACCETTAZIONE O RIFIUTO O REVOCA DELL'ACCETTAZIONE[1])

Compilare e stampare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:
https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it

Da completare e stampare a cura del comitato etico del centro collaboratore che ha accettato/rifiutato il parere unico o che ha revocato una precedente accettazione del parere unico:

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
A.1 Numero EudraCT
A.2 Titolo completo della sperimentazione
A.3 Codice, versione e data del protocollo sperimentale

B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE) (costituito ai sensi del DM 12 maggio 2006)
B.1 Denominazione del CE
B.2 Nome e cognome del Presidente
B.3 Indirizzo del CE
B.4 Numero di telefono
B.5 Numero di fax
B.6 E-mail

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE
C.1 Nome
C.2 Cognome
C.3 Centro clinico
C.4 Indirizzo del centro clinico
C.5 Reparto

[1] Da trasmettere all'AIFA, entro 30 giorni dalla decisione del comitato etico, esclusivamente per via telematica attraverso l'OsSC.

D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA	
D. 1 Data della lettera di trasmissione della domanda	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
D. 2 Data di ricezione della domanda	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
D. 3 Modulo di domanda (CTA form)	☐
D. 4 Documentazione riportata nella lista di controllo Ib del modulo di domanda	☐

E. DECISIONE DEL COMITATO ETICO	
E.1 Riferimenti del parere unico	
E.2 Accettazione del parere unico	☐
E.2.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore *(ove applicabile)*	|__|__|/|__ __|/|__|__|__|__|
E.2.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti del DM 17 dicembre 2004[2]	sì ☐ no ☐
E.3 Rifiuto del parere unico	☐
E.3.1 Data di invio osservazioni al CE coordinatore *(ove applicabile)*	|__|__|/|__ __|/|__|__|__|__|
E.4 Revoca dell'accettazione del parere unico precedentemente espressa	☐
E.5 Sperimentazione da condurre presso:	
E.5.1 Stessa struttura	☐
E.5.2 Altra struttura	☐
E.6 Numero di pazienti previsto nel centro	

F. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI DAL CE COLLABORATORE NELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO *(testo libero)*

2 Decreto ministeriale 17 dicembre 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005 recante "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria".

G. MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO *(si può selezionare più di un'opzione)*

G.1 Protocollo ☐

G.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato (specifiche per il centro collaboratore) ☐

G.3 Aspetti etici ☐

G.4 Dati clinici ☐

G.5 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia ☐

G.6 Dati di qualità del medicinale sperimentale ☐

G.7 Altro, specificare:

H. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL CE COLLABORATORE CHE HANNO DETERMINATO IL RIFIUTO DEL PARERE UNICO O LA REVOCA DELL'ACCETTAZIONE DEL PARERE UNICO *(testo libero)*

I. SEDUTA DEL COMITATO ETICO

I.1 Data della seduta |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

I.2 Numero del registro dei pareri del CE

I.3 Componenti del CE presenti e qualifiche

I.4 Consulenti esterni presenti e qualifiche *(ove applicabile)*

I.5 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione *(ove applicabile)*

L. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO

L.1 Il comitato etico ha espresso il parere sulla sperimentazione:

- **verificata la sussistenza del numero legale, essendo presenti membri n. ____ su n. ____**

Si allega al presente parere copia del modulo di domanda (CTA form) contenente l'elenco dei documenti esaminati (lista di controllo 1b).

L.2 Nome e cognome

L.3 Data |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

L.4 Firma

Appendice 9

MODELLO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALLE AUTORITA' COMPETENTI E DI PARERE AI COMITATI ETICI PER UN EMENDAMENTO SOSTANZIALE

Compilare e stampare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:
https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it

Parte riservata all'Autorità competente e al comitato etico:

Data di ricezione della presente domanda |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|	Obiezioni motivate / parere negativo ☐ Data |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
Data di avvio della procedura |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|	Autorizzazione / parere favorevole ☐ Data |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
Numero di protocollo o equivalente, attribuito alla pratica in entrata	Ritiro della domanda ☐ Data |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Da completare a cura del richiedente:

DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'AUTORITA' COMPETENTE ☐

DOMANDA DI PARERE AL COMITATO ETICO ☐

Il medicinale sperimentale è utilizzato unitamente ad un dispositivo medico SI |__| NO |__|
Se SI, il dispositivo medico è marcato CE SI |__| NO |__|

Se non è marcato CE, sono state ottenute le relative autorizzazioni che disciplinano le sperimentazioni dei dispositivi medici SI |__| NO |__|

In caso negativo, il promotore si impegna ad ottenerle prima dell'emendamento alla sperimentazione.

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

A.1 Numero EudraCT

A.2 Titolo completo della sperimentazione

A.3 Codice, versione e data del protocollo del promotore

B. IDENTIFICAZIONE DEL PROMOTORE RESPONSABILE DELLA DOMANDA
B.1 Promotore B.1.1 Ente B.1.2 Nome e cognome della persona di riferimento B.1.3 Indirizzo B.1.4 Numero di telefono B.1.5 Numero di fax B.1.6 E-mail **B.2 Rappresentante legale[1] del promotore nella UE ai fini della presente sperimentazione** *(se diverso dal promotore)* B.2.1 Ente B.2.2 Nome e cognome della persona di riferimento B.2.3 Indirizzo B.2.4 Numero di telefono B.2.5 Numero di fax B.2.6 E-mail **B.3 Tipo di promotore** B.3.1 Commerciale ☐ B.3.2 Non commerciale ☐

C. IDENTIFICAZIONE DEL RICHIEDENTE
C.1 Promotore ☐ **C.2 Individuo o Organizzazione autorizzata dal promotore a presentare la domanda** ☐ **C.3 Dati anagrafici** C.3.1 Ente C.3.2 Nome e cognome della persona di riferimento C.3.3 Indirizzo C.3.4 Numero di telefono C.3.5 Numero di fax C.3.6 E-mail

[1] Come previsto dall'articolo 20 del D.Lvo 211/2003.

D. IDENTIFICAZIONE DELL'EMENDAMENTO	
D.1 Codice, versione e data dell'emendamento sostanziale	
D.2 Tipo di emendamento sostanziale	
D.2.1 Emendamento alle informazioni del modulo di domanda *(CTA form)*	sì ☐ no ☐
D.2.2 Emendamento al protocollo	sì ☐ no ☐
D.2.3 Emendamento ad altri documenti allegati al modulo di domanda	sì ☐ no ☐
D.2.3.1 Se sì, specificare:	
D.2.4 Emendamento ad altri documenti o informazioni	sì ☐ no ☐
D.2.4.1 Se sì, specificare:	
D.2.5 L'emendamento riguarda prevalentemente misure urgenti di sicurezza già introdotte	sì ☐ no ☐
D.2.6 L'emendamento serve a notificare una sospensione temporanea della sperimentazione	sì ☐ no ☐
D.2.7 L'emendamento serve a richiedere la ripresa della sperimentazione	sì ☐ no ☐
D.3 Motivi dell'emendamento sostanziale	
D.3.1 Sicurezza, diritti, benessere o integrità dei soggetti partecipanti alla sperimentazione	sì ☐ no ☐
D.3.2 Interpretazione della documentazione scientifica / valore della sperimentazione	sì ☐ no ☐
D.3.3 Modifiche apportate alla qualità del medicinale sperimentale (IMP)	sì ☐ no ☐
D.3.4 Modifiche nell'esecuzione o nella gestione della sperimentazione	sì ☐ no ☐
D.3.5 Sostituzione dello sperimentatore principale, coordinatore (sperimentazioni multicentriche)	sì ☐ no ☐
D.3.6 Sostituzione del promotore, del legale rappresentante, del richiedente	sì ☐ no ☐
D.3.7 Trasferimento dei principali compiti connessi alla sperimentazione	sì ☐ no ☐
D.3.7.1 Se sì, specificare:	
D.3.8 Altri casi	sì ☐ no ☐
D.3.8.1 Se sì, specificare:	
D.4 Informazioni sulla sospensione temporanea della sperimentazione	
D.4.1 Data della sospensione temporanea	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
D.4.2 L'arruolamento è stato interrotto	sì ☐ no ☐
D.4.3 Il trattamento è stato interrotto	sì ☐ no ☐

D.4.4 Numero dei pazienti in trattamento al momento della sospensione temporanea

D.4.5 Giustificazione della sospensione temporanea della sperimentazione

D.4.5.1 Sicurezza sì ☐ no ☐

D.4.5.2 Mancanza di efficacia sì ☐ no ☐

D.4.5.3 Altro, specificare:

D.4.6 Descrivere brevemente *(testo libero)*:

- Giustificazione della sospensione temporanea
- Trattamento proposto per i pazienti in terapia all'epoca della sospensione temporanea della sperimentazione
- Valutazione delle conseguenze della sospensione temporanea sull'interpretazione dei risultati e sul rapporto rischio/beneficio complessivo dell'IMP *(testo libero)*

E. BREVE DESCRIZIONE SINTETICA DELL'EMENDAMENTO PROPOSTO *(testo libero)*

F. BREVE DESCRIZIONE DELLE VARIAZIONI *(testo libero)*

G. CAMBIO DELLO SPERIMENTATORE (coordinatore o principale) / CENTRO CLINICO

G.1 Tipo di emendamento sostanziale

G.1.1 Cambio dello sperimentatore coordinatore *(fornire i dettagli del nuovo sperimentatore coordinatore e del centro clinico dove opera)*

G.1.1.1 Nome

G.1.1.2 Cognome

G.1.1.3 Qualifica

G.1.1.4 Indirizzo del centro clinico

G.1.1.5 Comitato etico di riferimento

G.1.1.6 Nome e cognome del precedente sperimentatore coordinatore

G.1.2 Cambio dello sperimentatore principale di un centro clinico

G.1.2.1 Nome

G.1.2.2 Cognome

G.1.2.3 Qualifica

G.1.2.4 Indirizzo del centro clinico

G.1.2.5 Nome e cognome del precedente sperimentatore

H. RICEZIONE DAL REGISTRO EUDRACT DI FILES .XML CON LE INFORMAZIONI DELL'APPENDICE 5 [2]

H.1 Modifica dell'indirizzo e-mail dove ricevere una copia .xml dei dati della domanda trasmessi ad EudraCT sì ☐ no ☐

H.1.1 Richiesta di una copia in formato .xml dei dati della domanda trasmessi a EudraCT sì ☐ no ☐

H.1.1.1 Se sì, specificare gli indirizzi e-mail dove ricevere la copia dei dati *(fino a 5 indirizzi)*

H.1.2 Specificare se si vuole ricevere la copia dei dati attraverso link protetti da password[3] sì ☐ no ☐

Se la risposta è no il file .xml verrà trasmesso attraverso link e-mail con un profilo di sicurezza inferiore

H.1.3 Specificare se si vuole interrompere l'invio dei messaggi a una e-mail inizialmente indicata sì ☐ no ☐

H.1.3.1 Se sì, fornire gli indirizzi e-mail ai quali non devono più essere mandati i messaggi

I. LISTA DEI DOCUMENTI ALLEGATI ALLA DOMANDA DI EMENDAMENTO

Si prega di presentare soltanto i documenti pertinenti e/o, se del caso, di fare precisi riferimenti ai documenti già presentati.
Fare precisi riferimenti a eventuali modifiche di pagine distinte e presentare i testi vecchi e quelli modificati.
Barrare la/e casella/e appropriata/e.

I.1 Lettera di trasmissione che specifica il tipo di emendamento e i(l) motivo/i ☐

I.2 Sintesi della proposta di emendamento ☐

I.3 Elenco dei documenti emendati *(tipo, versione, data)* ☐

I.4 Se del caso, le pagine modificate, con l'indicazione della vecchio e del nuovo testo ☐

I.5 Informazioni aggiuntive ☐

I.6 Commenti su eventuali aspetti innovativi dell'emendamento ☐

[2] Questa funzione dipende dal Registro europeo EudraCT.
[3] Per questa opzione è necessario un collegamento a EudraLink (v. http://eudract.emea.europa.eu/ per i dettagli).

L. FIRMA DEL RICHIEDENTE

L.1 Il sottoscritto attesta / attesta per conto del promotore che:

- **le informazioni contenute nella presente domanda sono esatte;**
- **la sperimentazione sarà effettuata in conformità al protocollo, alla normativa vigente ed alle Norme di buona pratica clinica;**
- **la proposta di emendamento è ragionevole.**

L.2 Richiedente che inoltra la domanda

L.2.1 Data |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

L.2.2 Firma

L.2.3 Nome

L.2.4 Cognome

Appendice 10

MODELLO DI DICHIARAZIONE DI APERTURA/RITIRO DEL SINGOLO CENTRO CLINICO

Compilare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:
https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it

Da completare a cura del richiedente:

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
A.1 Numero EudraCT
A.2 Titolo completo della sperimentazione
A.3 Codice, versione e data del protocollo sperimentale

B. IDENTIFICAZIONE DEL CENTRO CLINICO
B.1 Denominazione
B.2 Indirizzo
B.3 Comitato etico di riferimento
B.4 Identificazione dello sperimentatore principale
B.4.1 Nome
B.4.2 Cognome
B.4.3 Qualifica *(Dott.……………… ……)*

C. RITIRO DELLA DOMANDA IN UN CENTRO COLLABORATORE *(ove applicabile)*[1]	
C.1 Il richiedente ha ritirato la domanda prima di ottenere il parere del comitato etico	sì ☐ no ☐

1 Il ritiro della domanda va notificato nel caso il richiedente intenda ritirare la domanda in un centro collaboratore. Nel caso non intenda procedere con la sperimentazione in tutti i centri, compreso il centro del comitato etico che dovrà rilasciare il parere unico, il richiedente non compilerà questa sezione ma utilizzerà la funzione "Ritiro delle richieste di valutazione", disponibile nell'Osservatorio.

D. APERTURA DEL CENTRO[2]
(*da compilare solo se è il comitato etico locale ha approvato la sperimentazione*)

D.1 Il centro è stato aperto sì ☐ no ☐

D.1.1 Se sì, specificare:

D.1.1.1 data di apertura |__ __|/|__|__|/|__|__|__|__|

D.1.1.2 data dell'autorizzazione dell'Autorità competente locale o della scadenza dei termini di silenzio-assenso, ove applicabile |__ __|/|__|__|/|__|__|__|__|

D.1.1.3 data di stipula del contratto tra promotore e centro clinico, ove applicabile |__ __|/|__|__|/|__|__|__|__|

D.1.2 Se no, specificare:

D.1.2.1 il motivo della mancata apertura del centro

D.2 E' stato arruolato il primo soggetto *(firma del consenso informato)* sì ☐ no ☐

D.2.1 Se sì, specificare la data |__ __|/|__|__|/|__|__|__|__|

D.3 Numero di soggetti previsti nel centro

[2] Da completare entro 30 giorni dall'apertura del centro. Per apertura si intende la data dell'avvenuto espletamento delle procedure organizzative che consentono l'avvio del reclutamento, successivamente all'ottenimento delle autorizzazioni necessarie.

Appendice 11

MODELLO DI DICHIARAZIONE DI CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE NEL SINGOLO CENTRO CLINICO[1]

Compilare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:
https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it

Da completare a cura del richiedente:

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
A.1 Numero EudraCT
A.2 Titolo completo della sperimentazione
A.3 Codice, versione e data del protocollo sperimentale

B. IDENTIFICAZIONE DEL CENTRO CLINICO
B.1 Denominazione
B.2 Indirizzo
B.3 Comitato etico di riferimento
B.4 Identificazione dello sperimentatore principale
B.4.1 Nome
B.4.2 Cognome
B.4.3 Qualifica *(Dott.……………… ……)*

C. CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE	
C.1 Data di conclusione	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
C.2 Modalità di chiusura	
C.2.1 Fine regolare della sperimentazione	sì ☐ no ☐
C.2.2 La sperimentazione è terminata in anticipo Se sì, specificare i motivi:	sì ☐ no ☐
C.2.2.1 ragioni di sicurezza	sì ☐ no ☐
C.2.2.2 mancanza di efficacia	sì ☐ no ☐
C.2.2.3 arruolamento completato in anticipo	sì ☐ no ☐

[1] Da completare entro 30 giorni dalla conclusione della sperimentazione nel centro (per conclusione si intende l'ultima visita dell'ultimo soggetto, se non definita diversamente nel protocollo). Qualora non sia stato arruolato nessun soggetto per conclusione si intende la data in cui il richiedente ha chiuso formalmente il centro (es. visita di chiusura).

C.2.2.4 difficoltà di arruolamento sì ☐ no ☐

C.2.2.5 rinuncia dello sperimentatore sì ☐ no ☐

C.2.2.6 altro, specificare:

C.3 Conclusione dell'arruolamento

C.3.2 Numero di soggetti arruolati nel centro (inclusi nello studio)

Appendice 12

MODELLO DI DICHIARAZIONE DI CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA[1]

Compilare e stampare il presente modello nel sito Internet dell'OsSC:
https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it

Parte riservata all'Autorità competente e al comitato etico:

Numero di protocollo o equivalente, attribuito alla pratica in entrata: Data di ricezione: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Da completare a cura del richiedente:

DICHIARAZIONE PER L'AIFA / AUTORITÀ COMPETENTE *(da inoltrare per via cartacea nei casi indicati[1])*	☐

DICHIARAZIONE PER IL COMITATO ETICO *(da inoltrare per via cartacea nei casi indicati[1])*	☐

A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
A.1 Numero EudraCT
A.2 Titolo completo della sperimentazione
A.3 Codice, versione e data del protocollo sperimentale

[1] Da inoltrare per via cartacea: a) all'AIFA, in tutti i casi; b) alle Autorità competenti (dei singoli centri clinici che hanno autorizzato la sperimentazione o all'ISS quando è Autorità competente) nonché ai comitati etici interessati, nei casi di conclusione anticipata o di interruzione definitiva successiva a una sospensione temporanea.

B. IDENTIFICAZIONE DEL RICHIEDENTE

B.1 Promotore ☐

B.2 Organizzazione autorizzata dal promotore a presentare la domanda ☐

B.3 Rappresentante legale del promotore nella UE ai fini della presente sperimentazione ☐

B.4 Dati anagrafici

B.4.1 Ente

B.4.2 Nome e cognome della persona di riferimento

B.4.3 Indirizzo

B.4.4 Numero di telefono

B.4.5 Numero di fax

B.4.6 E-mail

C. CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

C.1 Data di conclusione in Italia [2] |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

C.1.1 Conclusione dell'arruolamento (data di arruolamento dell'ultimo paziente) |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

C.1.2 Numero di soggetti arruolati in Italia (inclusi nello studio)

C.2 La sperimentazione è terminata in tutti gli altri Paesi interessati sì ☐ no ☐

C.2.1 Data della conclusione nel mondo (o data prevista) |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

C.3 La sperimentazione è terminata in anticipo sì ☐ no ☐

C.3.1 Se sì, indicare la data: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

C.3.2 Motivazioni della conclusione anticipata:

C.3.2.1 ragioni di sicurezza sì ☐ no ☐

C.3.2.2 mancanza di efficacia sì ☐ no ☐

C.3.2.3 mancato inizio della sperimentazione sì ☐ no ☐

C.3.2.4 revoca definitiva dell'autorizzazione da parte dell'AIFA sì ☐ no ☐

[2] Per conclusione si intende l'ultima visita dell'ultimo paziente, se non definita diversamente nel protocollo.
Qualora non sia stato arruolato nessun paziente, per conclusione si intende la data in cui il richiedente ha chiuso formalmente l'ultimo centro (es. visita di chiusura).
Qualora la sperimentazione non sia mai iniziata, pur avendo ottenuto il parere unico favorevole da parte del comitato etico e / o l'autorizzazione dell'AIFA o dell'ISS, per conclusione si intende la data della decisione del richiedente di non procedere con lo studio in Italia.

C.3.2.5 revoca definitiva dell'autorizzazione da parte dell'ISS sì ☐ no ☐

C.3.2.6 revoca definitiva del parere unico sì ☐ no ☐

C.3.2.7 altro sì ☐ no ☐

C.3.2.8 se si è risposto "sì" a una delle precedenti domande, descrivere:

C.3.2.8.1 il motivo della conclusione prematura della sperimentazione *(breve testo)*

C.3.2.8.2 il numero di pazienti in Italia ancora sottoposti a terapia al momento dell'interruzione anticipata della sperimentazione e il trattamento proposto per tali pazienti *(breve testo)*

C.3.2.8.3 le conseguenza della conclusione anticipata sulla valutazione dei risultati e sul rapporto rischio/beneficio complessivo del medicinale in fase di sperimentazione *(breve testo)*

D. FIRMA DEL RICHIEDENTE

D.1 Il sottoscritto attesta / attesta per conto del promotore *(cancellare la voce non pertinente)* **che:**

- **le predette informazioni sono esatte;**
- **provvederà ad inviare per via telematica all'Osservatorio una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica, non appena questa sarà disponibile e comunque entro dodici mesi dalla conclusione dello studio in tutti i Paesi partecipanti.**

D.2 Richiedente che inoltra la dichiarazione all'AIFA / Autorità competente

D.2.1 Data |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

D.2.2 Firma

D.2.3 Nome

D.2.4 Cognome

D.3 Richiedente che inoltra la dichiarazione al comitato etico

D.3.1 Data |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

D.3.2 Firma

D.3.3 Nome

D.3.4 Cognome

Appendice 13

INFORMAZIONI AL PUBBLICO PER IL RECLUTAMENTO DEI SOGGETTI DELLO STUDIO E ULTERIORI PROCEDURE DA COMUNICARE AI COMITATI ETICI

La presente appendice deve essere utilizzata come riferimento nella stesura di informazioni al pubblico rivolte ai soggetti da reclutare in una sperimentazione clinica secondo quanto previsto dal paragrafo 6.1.2.4 dell'allegato 2. Tuttavia, la lista degli elementi non solo non è da ritenersi esaustiva ma è anche passibile di modifiche in base al tipo di studio.

INFORMAZIONI PUBBLICHE PER IL RECLUTAMENTO

Tutte le eventuali informazioni finalizzate al reclutamento di soggetti nello studio devono essere allegate alla documentazione presentata insieme alla domanda di parere del comitato etico.

Tali avvisi possono contenere informazioni sui seguenti argomenti:

1. la natura di ricerca del progetto;
2. lo scopo dello studio;
3. la tipologia di soggetti da arruolare;
4. lo sperimentatore responsabile dello studio;
5. la persona da contattare per informazioni (specificando nome, cognome, qualifica, struttura e indirizzo);
6. l'eventualità che i soggetti che rispondono all'avviso verranno inseriti in un registro;
7. la procedura per contattare i soggetti interessati a partecipare allo studio;
8. gli eventuali indennizzi a copertura delle spese vive nei casi previsti;
9. la precisazione che la risposta all'avviso da parte dei potenziali soggetti non è da intendersi come un'adesione alla partecipazione ma solo come un interesse ad ottenere ulteriori informazioni.

ULTERIORI PROCEDURE DA COMUNICARE AI COMITATI ETICI

Oltre alle copie degli avvisi pubblici che si intendono distribuire, devono essere sottoposte ai comitati etici le procedure di gestione delle risposte agli avvisi e le procedure per fornire informazioni e dare assistenza a quei pazienti che verranno ritenuti non idonei a partecipare allo studio.

Nel caso in cui venga prevista una procedura di selezione per valutare l'idoneità dei soggetti interessati devono essere usati due tipi di moduli informativi:

- uno che dia informazioni sulle procedure e sui metodi di selezione; che spieghi inoltre quali conseguenze potrebbero verificarsi in caso di particolari esiti dovuti alla selezione (per esempio, in caso di esclusione a seguito di esame diagnostico, la prospettiva terapeutica/assistenziale offerta al paziente);
- l'altro che fornisca informazioni dettagliate sullo studio, secondo la consueta prassi.

Nel solo caso di volontari sani, devono essere descritte le procedure per fornire loro un'indennità per mancato guadagno; per i pazienti, nei soli casi previsti dal paragrafo 6.1.2.8 dell'allegato 2, devono essere descritte le procedure previste per il rimborso spese e il loro ammontare.

Inoltre, il promotore della sperimentazione deve anche descrivere le procedure per informare coloro che hanno risposto all'avviso della possibilità di essere cancellati dal registro di cui al punto 6.

Appendice 14

CONTENUTO DELLE INFORMAZIONI AI SOGGETTI

La presente appendice deve essere utilizzata come riferimento nella stesura del foglio informativo per i soggetti secondo quanto previsto dal paragrafo 6.1.2.5 dell'allegato 2.
Non si intende fornire una lista completa degli argomenti rilevanti da includere nel modulo di consenso informato, ma semplicemente presentare alcuni esempi sui contenuti da prendere in considerazione.

1. Informazioni studio specifiche e informazioni generali sulla sperimentazione

Si ritiene opportuno dividere l'informazione da fornire in due sezioni, per migliorarne la comprensione da parte del soggetto coinvolto nella sperimentazione.

1.1 Informazioni studio specifiche

La prima sezione dovrebbe contenere informazioni studio specifiche che consentano di decidere se partecipare o meno alla sperimentazione.

Al riguardo, il foglio informativo deve riportare in maniera chiara i motivi dello studio, la sua rilevanza e gli obiettivi, e deve contenere tutti gli argomenti elencati nella sezione specifica delle Norme di buona pratica clinica (paragrafo 4.8.10 dell'allegato 1 al D.M. 15 luglio 1997).

Inoltre dovrebbe contenere le informazioni relative a:

- i nomi e gli indirizzi degli sperimentatori, del personale infermieristico dedicato allo studio, dei responsabili dell'assistenza dei soggetti inclusi nello studio;
- le procedure di *follow-up* dopo la conclusione dello studio (per esempio per studi che utilizzano prodotti medicinali a trasferimento genico) e/o ogni ulteriore programma di assistenza che potrebbe risultare necessario in seguito ai risultati emersi durante il *follow-up*;
- il parere favorevole del comitato etico locale.

1.2 Informazioni generali sugli studi clinici (privacy, assicurazione ecc.)

La seconda sezione dovrebbe contenere riferimenti che non sono specifici della singola sperimentazione e che tuttavia sono necessari per garantire diritti, benessere e sicurezza dei soggetti che partecipano ad uno studio.

In questa sezione dovrebbero essere quindi descritti:

- il diritto di tutela della *privacy* del soggetto, le misure adottate per assicurare la protezione dei dati personali in accordo alla normativa vigente in materia;

- il diritto dei soggetti (o dei genitori o del rappresentante legale) ad ottenere informazioni aggiornate dei dati registrati come pure il diritto di richiedere correzioni di errori;

- la specifica che, nel caso di ritiro del consenso di partecipazione allo studio, nessun dato aggiuntivo verrà inserito nel database e che, in accordo alla normativa vigente, il soggetto (o i genitori o il rappresentante legale) potrà richiedere la distruzione di tutti i campioni biologici precedentemente identificabili conservati, al fine di prevenire ulteriori analisi;

- il diritto del soggetto (o dei genitori o del rappresentante legale) di essere informato in merito ad ogni programma di nuove analisi su campioni già prelevati e codificati, non previste al momento in cui il soggetto ha acconsentito a partecipare allo studio. In questo caso lo sperimentatore dovrà richiedere un nuovo consenso e il soggetto avrà facoltà di rifiutare ulteriori analisi.

- le motivazioni della verifica dei dati originali della sperimentazione;

- le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione.

2. Informazioni per gli studi di farmacogenetica

I soggetti che prendono parte a sperimentazioni cliniche che prevedono test genetici devono ricevere informazioni chiare sui motivi, sugli scopi dei test genetici e sulle analisi programmate.
I soggetti dovranno essere correttamente informati nel caso in cui i campioni verranno conservati e utilizzati per possibili future analisi concernenti la sperimentazione. Ove applicabile, le informazioni sulla parte genetica dello studio dovranno essere fornite separatamente.
I soggetti devono essere informati sulla possibilità di astenersi dall'essere sottoposti ai test genetici, pur continuando a partecipare alla parte non genetica dello studio.
I soggetti dovrebbero inoltre esprimere la loro volontà di acquisire eventuali informazioni critiche per il loro stato di salute, derivanti dai risultati degli studi di farmacogenetica.

Appendice 15

MODELLO DI DICHIARAZIONE PUBBLICA SUL CONFLITTO DI INTERESSI DELLO SPERIMENTATORE

Nome *(stampatello)* ....

Cognome *(stampatello)* ....

Qualifica ....

Ente di appartenenza ....

Impiego nell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni[1]:
Elencare ogni eventuale interesse nell'industria farmaceutica (se necessario, utilizzare più moduli)
....
....
....

- Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:
  - Nome dell'industria: ....
  - Tipo di azioni: ....
  - Numero di azioni: ....

- Altri rapporti con l'industria farmaceutica[2]:
  ....
  ....
  ....
  ....

Altri interessi o fatti che si ritiene debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del proprio nucleo familiare (i componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il/la compagno/a e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato):
(non è necessario menzionare il nome di tali persone)
....
....
....

---

[1] Tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per le ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare od occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:
- partecipazione al processo decisionale all'interno di una ditta farmaceutica (per es., partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (per es., tirocinio) sono ugualmente soggette a dichiarazione;
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

[2] Ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 5 anni, comprendente o meno benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: borse di studio o di ricerca istituite dall'industria, *fellowship* o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Il/la sottoscritto/a dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali dal dover essere portati a conoscenza.

In fede,................................ Data...

08A01360

AUGUSTA IANNINI, *direttore*

ALFONSO ANDRIANI, *redattore*
DELIA CHIARA, *vice redattore*

(G803039/1) Roma, 2008 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
00041	**ALBANO LAZIALE (RM)**	LIBRERIA CARACUZZO	Corso Matteotti, 201	06	9320073	93260286
60121	**ANCONA**	LIBRERIA FOGOLA	Piazza Cavour, 4-5-6	071	2074606	2060205
81031	**AVERSA (CE)**	LIBRERIA CLA.ROS	Via L. Da Vinci, 18	081	8902431	8902431
70124	**BARI**	CARTOLIBRERIA QUINTILIANO	Via Arcidiacono Giovanni, 9	080	5042665	5610818
70121	**BARI**	LIBRERIA EGAFNET.IT	Via Crisanzio, 16	080	5212142	5243613
13900	**BIELLA**	LIBRERIA GIOVANNACCI	Via Italia, 14	015	2522313	34983
40132	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA EDINFORM	Via Ercole Nani, 2/A	051	4218740	4210565
40124	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA - LE NOVITÀ DEL DIRITTO	Via delle Tovaglie, 35/A	051	3399048	3394340
21052	**BUSTO ARSIZIO (VA)**	CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO	Via Milano, 4	0331	626752	626752
91022	**CASTELVETRANO (TP)**	CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA	Via Q. Sella, 106/108	0924	45714	45714
95128	**CATANIA**	CARTOLIBRERIA LEGISLATIVA S.G.C. ESSEGICI	Via F. Riso, 56/60	095	430590	508529
88100	**CATANZARO**	LIBRERIA NISTICÒ	Via A. Daniele, 27	0961	725811	725811
66100	**CHIETI**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Asinio Herio, 21	0871	330261	322070
22100	**COMO**	LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI - DECA	Via Mentana, 15	031	262324	262324
87100	**COSENZA**	LIBRERIA DOMUS	Via Monte Santo, 70/A	0984	23110	23110
50129	**FIRENZE**	LIBRERIA PIROLA già ETRURIA	Via Cavour 44-46/R	055	2396320	288909
71100	**FOGGIA**	LIBRERIA PATIERNO	Via Dante, 21	0881	722064	722064
16121	**GENOVA**	LIBRERIA GIURIDICA	Galleria E. Martino, 9	010	565178	5705693
95014	**GIARRE (CT)**	LIBRERIA LA SEÑORITA	Via Trieste angolo Corso Europa	095	7799877	7799877
73100	**LECCE**	LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO	Via Palmieri, 30	0832	241131	303057
74015	**MARTINA FRANCA (TA)**	TUTTOUFFICIO	Via C. Battisti, 14/20	080	4839784	4839785
98122	**MESSINA**	LIBRERIA PIROLA MESSINA	Corso Cavour, 55	090	710487	662174
20100	**MILANO**	LIBRERIA CONCESSIONARIA I.P.Z.S.	Galleria Vitt. Emanuele II, 11/15	02	865236	863684

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
28100	**NOVARA**	EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA	Via Costa, 32/34	0321	626764	626764
90138	**PALERMO**	LA LIBRERIA DEL TRIBUNALE	P.za V.E. Orlando, 44/45	091	6118225	552172
90138	**PALERMO**	LIBRERIA S.F. FLACCOVIO	Piazza E. Orlando, 15/19	091	334323	6112750
90145	**PALERMO**	LA LIBRERIA COMMISSIONARIA	Via S. Gregorietti, 6	091	6859904	6859904
90133	**PALERMO**	LIBRERIA FORENSE	Via Maqueda, 185	091	6168475	6177342
43100	**PARMA**	LIBRERIA MAIOLI	Via Farini, 34/D	0521	286226	284922
06087	**PERUGIA**	CALZETTI & MARIUCCI	Via della Valtiera, 229	075	5997736	5990120
29100	**PIACENZA**	NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO	Via Quattro Novembre, 160	0523	452342	461203
59100	**PRATO**	LIBRERIA CARTOLERIA GORI	Via Ricasoli, 26	0574	22061	610353
00192	**ROMA**	LIBRERIA DE MIRANDA	Viale G. Cesare, 51/E/F/G	06	3213303	3216695
00187	**ROMA**	LIBRERIA GODEL	Via Poli, 46	06	6798716	6790331
00187	**ROMA**	STAMPERIA REALE DI ROMA	Via Due Macelli, 12	06	6793268	69940034
63039	**SAN BENEDETTO D/T (AP)**	LIBRERIA LA BIBLIOFILA	Via Ugo Bassi, 38	0735	587513	576134
10122	**TORINO**	LIBRERIA GIURIDICA	Via S. Agostino, 8	011	4367076	4367076
36100	**VICENZA**	LIBRERIA GALLA 1880	Viale Roma, 14	0444	225225	225238

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. in ROMA, piazza G. Verdi, 10 - ☎ 06 85082147;**
- **presso le librerie concessionarie indicate (elenco consultabile sul sito www.ipzs.it)**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Funzione Editoria - U.O. DISTRIBUZIONE
Attività Librerie concessionarie, Vendita diretta e Abbonamenti a periodici
Piazza Verdi 10, 00198 Roma
fax: 06-8508-4117
e-mail: editoriale@ipzs.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando il codice fiscale per i privati. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.

Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

Per informazioni, prenotazioni o reclami attinenti agli abbonamenti oppure alla vendita della *Gazzetta Ufficiale* bisogna rivolgersi direttamente all'Amministrazione, presso l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Gazzetta Ufficiale Abbonamenti	Vendite	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 800-864035 - Fax 06-85082520	☎ 800-864035 - Fax 06-85084117	☎ 800-864035 - Fax 06-85082242	☎ 800-864035

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO ANNO 2008 (salvo conguaglio) (*)

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

		CANONE DI ABBONAMENTO	
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:		
	(di cui spese di spedizione € 257,04)	- annuale	€ **438,00**
	(di cui spese di spedizione € 128,52)	- semestrale	€ **239,00**
Tipo A1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:		
	(di cui spese di spedizione € 132,57)	- annuale	€ **309,00**
	(di cui spese di spedizione € 66,28)	- semestrale	€ **167,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:		
	(di cui spese di spedizione € 19,29)	- annuale	€ **68,00**
	(di cui spese di spedizione € 9,64)	- semestrale	€ **43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della CE:		
	(di cui spese di spedizione € 41,27)	- annuale	€ **168,00**
	(di cui spese di spedizione € 20,63)	- semestrale	€ **91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:		
	(di cui spese di spedizione € 15,31)	- annuale	€ **65,00**
	(di cui spese di spedizione € 7,65)	- semestrale	€ **40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	(di cui spese di spedizione € 50,02)	- annuale	€ **167,00**
	(di cui spese di spedizione € 25,01)	- semestrale	€ **90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 383,93)	- annuale	€ **819,00**
	(di cui spese di spedizione € 191,46)	- semestrale	€ **431,00**
Tipo F1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari con i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 264,45)	- annuale	€ **682,00**
	(di cui spese di spedizione € 132,22)	- semestrale	€ **357,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A, A1, F, F1 comprende gli indici mensili
Integrando con la somma di € 80,00 il versamento relativo al tipo di abbonamento alla *Gazzetta Ufficiale* - parte prima - prescelto, si riceverà anche l'**Indice Repertorio Annuale Cronologico per materie anno 2008.**

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:		
	serie generale	€ 1,00
	serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€ 1,50
	supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Bollettino Estrazioni, ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€ 6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

5ª SERIE SPECIALE - CONTRATTI ED APPALTI

(di cui spese di spedizione € 127,00)	- annuale	€ **295,00**
(di cui spese di spedizione € 73,00)	- semestrale	€ **162,00**

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II

(di cui spese di spedizione € 39,40)	- annuale	€ **85,00**
(di cui spese di spedizione € 20,60)	- semestrale	€ **53,00**

Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione) € 1,00
I.V.A. 20% inclusa

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo		€ **190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni - SCONTO 5%		€ **180,50**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€ 18,00	

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste.

N.B. - Gli abbonamenti annui decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre, i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno e dal 1° luglio al 31 dicembre.

RESTANO CONFERMATI GLI SCONTI IN USO APPLICATI AI SOLI COSTI DI ABBONAMENTO

ABBONAMENTI UFFICI STATALI
Resta confermata la riduzione del 52% applicata sul solo costo di abbonamento

* tariffe postali di cui al Decreto 13 novembre 2002 (G.U. n. 289/2002) e D.P.C.M. 27 novembre 2002 n. 294 (G.U. 1/2003) per soggetti iscritti al R.O.C.